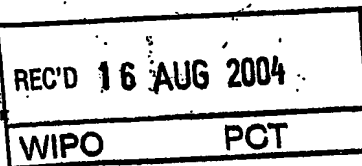


INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

127/EP04/5931

08 27/08/04
M. Planche
(8)

BREVET D'INVENTION

CERTIFICAT D'UTILITÉ - CERTIFICAT D'ADDITION

COPIE OFFICIELLE

Le Directeur général de l'Institut national de la propriété industrielle certifie que le document ci-annexé est la copie certifiée conforme d'une demande de titre de propriété industrielle déposée à l'Institut.

Fait à Paris, le 16 DEC. 2003

Pour le Directeur général de l'Institut
national de la propriété industrielle
Le Chef du Département des brevets

Martine PLANCHE

DOCUMENT DE PRIORITÉ

PRÉSENTÉ OU TRANSMIS
CONFORMÉMENT À LA
RÈGLE 17.1 a) OU b)

INSTITUT
NATIONAL DE
LA PROPRIÉTÉ
INDUSTRIELLE

SIEGE
26 bis, rue de Saint Petersburg
75800 PARIS cedex 08
Téléphone : 33 (0)1 53 04 53 04
Télécopie : 33 (0)1 53 04 45 23
www.inpi.fr

**BREVET D'INVENTION
CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

REQUÊTE EN DÉLIVRANCE

page 1/2

R1

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 540 W / 300301

Réservé à l'INPI

REMISE DES PIÈCES

DATE **25 JUIN 2003**

LIEU **69 INPI LYON**

N° D'ENREGISTREMENT **0307670**

NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI

DATE DE DÉPÔT ATTRIBUÉE
PAR L'INPI **25 JUIN 2003**

Vos références pour ce dossier

(facultatif) **JLP/AC/DL BFF 02/0450**

**NOM ET ADRESSE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE
À QUI LA CORRESPONDANCE DOIT ÊTRE ADRESSÉE**

CABINET LAVOIX
2 Place d'Estienne d'Orves
75441 PARIS CEDEX 09

Confirmation d'un dépôt par télécopie

☐ N° attribué par l'INPI à la télécopie

2 NATURE DE LA DEMANDE

Cochez l'une des 4 cases suivantes

Demande de brevet

☒

Demande de certificat d'utilité

☐

Demande divisionnaire

☐

Demande de brevet initiale
ou demande de certificat d'utilité initiale

N°

Date

N°

Date

Transformation d'une demande de
brevet européen *Demande de brevet initiale*

☐

N°

Date

5 TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies

4 DÉCLARATION DE PRIORITÉ

**OU REQUÊTE DU BÉNÉFICE DE
LA DATE DE DÉPÔT D'UNE
DEMANDE ANTÉRIEURE FRANÇAISE**

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

Pays ou organisation

Date

N°

☐ S'il y a d'autres priorités, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

5 DEMANDEUR

☐ S'il y a d'autres demandeurs, cochez la case et utilisez l'imprimé «Suite»

Nom ou dénomination sociale

MERCK SANTE

Prénoms

Forme juridique

Société par actions simplifiée

N° SIREN

Code APE-NAF

Adresse

Rue

34, Rue Saint-Romain

Code postal et ville

69100 LYON

Pays

FRANCE

Nationalité

N° de téléphone (facultatif)

N° de télécopie (facultatif)

Adresse électronique (facultatif)

REMISE DES PIÈCES DATE 25 JUIN 2003 LIEU 69 INPI LYON N° D'ENREGISTREMENT 0307670 NATIONAL ATTRIBUÉ PAR L'INPI		Réservé à l'INPI
Vos références pour ce dossier : <i>(facultatif)</i> JLP/AC/DL BFF 02/0450		
6 MANDATAIRE		
Nom		COLOMBET
Prénom		Alain
Cabinet ou Société		CABINET LAVOIX
N° de pouvoir permanent et/ou de lien contractuel		
Adresse	Rue	2 Place d'Estienne d'Orves
	Code postal et ville	75141 PARIS CEDEX 09
N° de téléphone <i>(facultatif)</i>		01 53 20 14 20
N° de télécopie <i>(facultatif)</i>		01 53 20 14 91
Adresse électronique <i>(facultatif)</i>		
7 INVENTEUR(S)		
Les inventeurs sont les demandeurs		<input type="checkbox"/> Oui <input checked="" type="checkbox"/> Non Dans ce cas fournir une désignation d'inventeur(s) séparée
8 RAPPORT DE RECHERCHE Uniquement pour une demande de brevet (y compris division et transformation)		
Établissement immédiat ou établissement différé		<input checked="" type="checkbox"/> Établissement immédiat <input type="checkbox"/> Établissement différé
Paiement échelonné de la redevance		Paiement en deux versements, uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> Non
9 RÉDUCTION DU TAUX DES REDEVANCES		Uniquement pour les personnes physiques <input type="checkbox"/> Requête pour la première fois pour cette invention <i>(joindre un avis de non-imposition)</i> <input type="checkbox"/> Requête antérieurement à ce dépôt <i>(joindre une copie de la décision d'admission pour cette invention ou indiquer sa référence) :</i>
Si vous avez utilisé l'imprimé «Suite», indiquez le nombre de pages jointes		
10 SIGNATURE DU DEMANDEUR OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire) Alain COLOMBET Cabinet Lavoix Mandataire CPI No 95-0306		VISA DE LA PRÉFECTURE OU DE L'INPI F. FAYRE

5 [0001] L'invention concerne des composés inhibiteurs de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP), des compositions pharmaceutiques les contenant et leur utilisation en médecine.

[0002] La MTP (microsomal triglyceride transfer protein) est une protéine de
10 transfert localisée dans le réticulum des hépatocytes et des entérocytes qui catalyse l'assemblage de biomolécules transporteurs de triglycérides, les lipoprotéines à apoB.

[0003] Par apoB, on désigne plus particulièrement l'apoprotéine 48 de
15 l'intestin et l'apoprotéine 100 du foie.

[0004] Des mutations de la MTP ou des apoprotéines B se traduisent chez l'homme par des taux très faibles, voir une absence, de lipoprotéines à apoB. Les lipoprotéines contenant l'apoB (chylomicrons, Very Low Density Lipoproteins) et
20 leurs résidus métaboliques (chylomicron remnants, Low Density Lipoproteins) sont reconnus comme un facteur de risque majeur dans le développement de l'athérosclérose, principale cause de mortalité dans les pays industrialisés. On observe que, chez des individus hétérozygotes pour ces mutations, des taux diminués en moyenne de moitié sont associés à un risque cardiovasculaire faible
25 (C.J. Glueck, P.S. Gartside, M.J. Mellies, P.M. Steiner, *Trans. Assoc. Am. Physicians*, **90**, 184, (1977)). Ceci suggère que la modulation des sécrétions de lipoprotéines riches en triglycérides par l'intermédiaire d'antagonistes de MTP et/ou de sécrétion de l'apoB pourrait être utile dans le traitement de l'athérosclérose et plus largement des pathologies caractérisées par une élévation
30 des lipoprotéines à apoB.

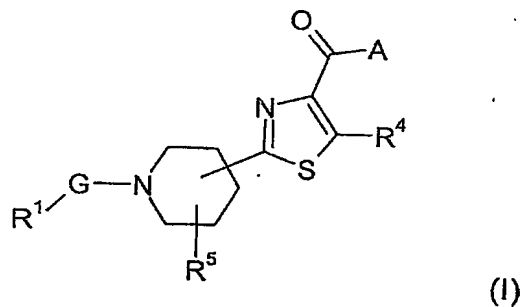
[0005] Des molécules inhibant la MTP et/ou la sécrétion d'apoB pourraient ainsi être utiles pour le traitement des hypertriglycérémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

5

[0006] Il a maintenant été découvert que certains composés à structure thiazolypipéridine possèdent des propriétés inhibitrices de la MTP et/ou de la sécrétion d'apoB.

10 [0007] Du fait de cette activité, ces composés présentent une application possible tout à fait intéressante dans le traitement des hypertriglycérémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

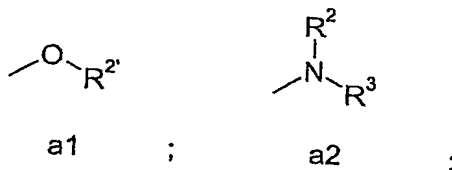
15 [0008] Ainsi, la présente invention concerne tout d'abord les composés à structure thiazolypipéridine de formule générale (I) :



dans laquelle :

20

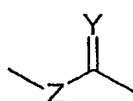
- A représente un radical choisi parmi les radicaux a1 et a2 suivants :



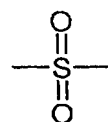
- G représente une liaison ou un radical divalent choisi parmi les groupements g1, g2 et g3 suivants :



g1



g2



g3

- R¹ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkylcarbonyle et alkoxy carbonyle ;
- R², R^{2'} et R³, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ; ou bien
- R² et R³ forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle ;
- R⁴ et R⁵, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ;
- R et R', identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ; ou forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, ou forment ensemble la double liaison d'un radical alkén-1-yle ;
- Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre ; et
- Z représente -NH- ou l'atome d'oxygène ;

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

- 5 **[0009]** Les définitions suivantes précisent les natures des différents groupes et radicaux définis ci-dessus. Sauf indication contraire, ces définitions s'appliquent pour tous les termes de la présente invention ainsi explicités.

10 **[0010]** Le terme "atome d'halogène" désigne un atome de fluor, chlore, brome ou iode.

15 **[0011]** Le terme "alkyl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, contenant de 1 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcabonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

25 **[0012]** Des exemples de radicaux alkyle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont méthyle, éthyle, propyle, *iso*-propyle, butyle, *iso*-butyle, *tert*-butyle, pentyle, *iso*-pentyle, *néo*-pentyle, 2-méthylbutyle, 1-éthylpropyle, hexyle, *iso*-hexyle, *néo*-hexyle, 1-méthylpentyle, 3-méthylpentyle, 1,1-diméthylbutyle, 1,3-diméthylbutyle, 1-éthylbutyle, 1-méthyl-1-éthylpropyle, 30 heptyle, 1-méthylhexyle, 1-propylbutyle, 4,4-diméthylpentyle, octyle,

1-méthylheptyle, 2-méthylhexyle, 5,5-diméthylhexyle, nonyle, décyle, 1-méthylnonyle, 3,7-diméthyl-octyle et 7,7-diméthyl-octyle.

5 [0013] Le terme "alkényl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant au moins une insaturation sous forme de double liaison et contenant de 2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical
10 alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyl-disulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyl (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyl, alkoxy-carbonyl, alkylcarbonylamino, alkoxy-carbonylamino, arylcarbonyl, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyl, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy,
15 hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcabonyl, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0014] Des exemples de radicaux alkényle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont éthylényle, propényle, propadiényle,
20 butényle, butadiényle, pentényle, pentadiényle, hexényle, hexadiényle, heptényle, heptadiényle, octényle, octadiényle, nonényle, nonadiényle, décényle, et décadiényle, ainsi que leurs isomères ramifiés, l'absence d'indication de la position de la ou des doubles liaisons devant être comprise comme n'apportant pas de limitation de la ou des doubles liaisons. Par exemple le radical "pentényle"
25 englobe indifféremment les radicaux pent-1-én-1-yle, pent-2-én-1-yle et pent-3-én-1-yle, mais aussi les radicaux pent-1-én-2-yle, pent-2-én-2-yle et pent-3-én-2-yle, tout comme les radicaux pent-1-én-3-yle, pent-2-én-3-yle et pent-3-én-3-yle.

30 [0015] Le terme "alkynyl(e)" désigne un radical alkyle, linéaire ou ramifié, comportant au moins une insaturation sous forme de triple liaison et contenant de



2 à 12 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkoxy, 5 alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, 10 hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcabonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0016] Des exemples de radicaux alkynyle, qui peuvent être éventuellement substitués comme indiqué ci-dessus, sont éthylynyle, propynyle, propadiynyle, 15 butynyle, butadiynyle, pentynyle, pentadiynyle, hexynyle, hexadiynyle, heptynyle, heptadiynyle, octynyle, octadiynyle, nonynyle, nonadiynyle, décynyle, et décadiynyle, ainsi que leurs isomères ramifiés, l'absence d'indication de la position de la ou des doubles liaisons devant être comprise comme n'apportant pas de limitation de la ou des doubles liaisons. Par exemple le radical "pentynyle" 20 englobe indifféremment les radicaux pent-1-yn-1-yle, pent-2-yn-1-yle et pent-3-yn-1-yle, mais aussi les radicaux pent-1-yn-2-yle, pent-2-yn-2-yle et pent-3-yn-2-yle, tout comme les radicaux pent-1-yn-3-yle, pent-2-yn-3-yle et pent-3-yn-3-yle.

25 **[0017]** Le terme "cycloalkyle", désigne un radical cycloalkyle, mono-, bi- ou tri-cyclique, ponté ou non, contenant de 3 à 13 atomes de carbone, comportant éventuellement une ou plusieurs doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un 30 groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle,

notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0018] Des exemples de groupes cycloalkyle, éventuellement substitués comme indique ci-dessus, sont notamment les groupes cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle, cyclohexyle, cycloheptyle, cyclooctyle et cyclodécyle, adamantyle, diamantyle, nor-bornyle et bornyle.

[0019] Le terme "hétérocycloalkyle" désigne un radical mono-, bi- ou tricyclique, contenant un total de 3 à 13 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit radical hétérocyclique comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et étant éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy,

hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0020] En particulier, des hétérocycles saturés ou partiellement insaturés, monocycliques de 5 à 8 atomes, sont les dérivés saturés, respectivement
5 partiellement insaturés des hétéroaryles définis plus loin. Plus particulièrement, parmi les radicaux hétérocycloalkyle, on peut citer les radicaux morpholino, morpholinyles, pipéridinyles, thiazolidinyles, oxazolidinyles, tétrahydrothiényles, tétrahydrofuryles, tétrahydropyranyles, pyrrolidinyles, isoxazolidinyles,
10 imidazolidinyles et pyrazolidinyles.

[0021] Le terme "aryl(e)" désigne un radical aryle, mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant de 6 à 14 atomes de carbone, éventuellement substitué par une ou
plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome
15 d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyne
20 (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, un dérivé de l'acide phosphorique [(alkyl-O)₂-P-O-alkyl], alkylcarbonyle, alkoxy-carbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxy-carbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle,
25 hétéroarylcarbonyle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0022] À titre de radical aryle, on peut mentionner de manière non limitative les radicaux phényle, naphthyle, anthryle et phénanthryle.

30 [0023] Le terme "hétéroaryl(e)" désigne un radical aromatique mono-, bi- ou tri-cyclique, contenant un total de 3 à 13 atomes, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont

choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, éventuellement à l'état oxydé (cas de l'azote et du soufre), les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit radical hétéroaryl(e) étant éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différents, choisies parmi
5 un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, notamment substitué par un ou plusieurs atomes d'halogène, en particulier perhaloalkyle, tel que par exemple trifluorométhyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle
10 (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonyle, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroarylcarbonyle,
15 hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0024] De préférence, au moins l'un des monocycles constituant l'hétérocycle comprend de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques, de préférence encore, de 1 à 4 hétéroatomes endocycliques. Selon l'invention, le noyau
20 polycyclique hétérocyclique est constitué d'un ou plusieurs monocycles comportant chacun de 5 à 8 atomes compris dans le cycle.

[0025] Des exemples de radicaux hétéroaryle, éventuellement substitués comme il vient d'être décrit, sont les radicaux provenant de composés
25 hétéroaromatiques tels que la pyridine, le furane, le thiophène, le pyrrole, l'imidazole, le thiazole, l'isothiazole, l'isoxazole, le furazane, la pyridazine, la pyrimidine, la pyrazine, les thiazines, l'oxazole, le pyrazole, l'oxadiazole, le triazole et le thiadiazole. Parmi les hétéroaryles préférés, on peut citer les pyridyles, pyrimidinyles, triazolyles, thiadiazolyles, oxazolyles, thiazolyles et thiényles.

[0026] Des exemples de radicaux hétéroaryles bicycliques dans lesquels chaque monocycle comprend de 5 à 8 atomes endocycliques proviennent des composés aromatiques choisis parmi indolizine, indole, iso-indole, benzofurane, benzothiophène, indazole, benzimidazole, benzothiazole, benzofurazane, benzothiofurazane, purine, quinoléine, isoquinoléine, cinnoline, phtalazine, quinazoline, quinoxaline, naphthyridines, pyrazolotriazines, pyrazolopyrimidine et ptéridine.

[0027] Parmi les hétéroaryles précédemment définis, on préfère les radicaux quinolyles, pyridyles, benzotriazolyles, triazolyles, acridyle, phénazinyles et carbazolyles.

[0028] Lorsque les radicaux R^2 et R^3 forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, le dit hétérocycle est un mono-, bi- ou tri-cycle, contenant un total de 3 à 13 atomes y compris l'atome d'azote, parmi lesquels 1, 2, 3 ou 4 sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'azote, l'oxygène et le soufre, les autres atomes étant des atomes de carbone, le dit hétérocycle comprenant en outre éventuellement 1, 2, 3 ou 4 doubles liaisons, incluant également les composés spiraniques, et étant éventuellement substitué par une ou plusieurs espèces chimiques, identiques ou différentes, choisies parmi un atome d'halogène, un groupe oxo, thioxo, hydroxy, thiol, -NRR' (où R et R', identiques ou différents, sont tels que définis précédemment), cyano, nitro, carboxy, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, alkoxy, alkényloxy, alkynyloxy, alkylthio, alkyldisulfanyle (alkyl-S-S-), alkylsulfinyle (alkyl-S(=O)-), alkylsulfonyle (alkyl-S(=O)₂-), alkénylthio, alkynylthio, alkylcarbonyle, alkoxycarbonyle, alkylcarbonylamino, alkoxycarbonylamino, arylcarbonylamino, (di)alkylaminocarbonyle, cycloalkyle cycloalkoxy, cycloalkylthio, hétérocycloalkyle, hétérocycloalkoxy, hétérocycloalkylthio, aryle, aryloxy, arylthio, hétéroaryle, hétéroaryloxy et hétéroarylthio.

[0029] Pour les composés de formule (I) présentée ci-dessus, le terme "isomère géométrique" signifie une isomérisie *cis/trans* ou *E/Z*. Plus particulièrement, la (ou les) éventuelles doubles liaisons présentes dans les divers substituants des composés de formule générale (I) peuvent être de configuration *E* ou *Z*. Ces isomères géométriques, purs ou non, seuls ou en mélange, font partie intégrante des composés de formule (I).

[0030] Le terme "isomère optique" regroupe toutes les formes d'isomères, seuls ou en mélanges, dues à la présence d'un ou plusieurs axes et/ou centre de symétrie dans la molécule, et conduisant à la rotation d'un faisceau de lumière polarisée. Le terme "isomère optique" comprend plus particulièrement les énantiomères et les diastéréoisomères, sous forme pure ou en mélange.

[0031] Les acides susceptibles de former des sels acceptables du point de vue pharmaceutique avec les composés de formule (I) ci-dessus sont des acides organiques ou minéraux. À titre d'exemples non limitatifs, on peut citer les acides chlorhydrique, bromhydrique, phosphorique, sulfurique, tartrique, citrique, maléique, acétique, fumarique, alkylsulfonique, naphthalènesulfonique, *para*-toluènesulfonique, bis-trifluoroacétique et camphorique.

[0032] Les bases susceptibles de former des sels acceptables du point de vue pharmaceutique avec les composés de formule (I) ci-dessus sont des bases minérales ou organiques. Parmi ces bases, on peut citer, à titre d'exemples non limitatifs, l'hydroxyde de sodium ou de potassium, l'ammoniac, la diéthylamine, la triéthylamine, l'éthanolamine, la diéthanolamine, la pipéridine, la pipérazine, la morpholine, les acides aminés basiques, tels que l'arginine et la lysine, les osamines, par exemple la méglumine et les aminoalcools, tels que le 3-aminobutanol et le 2-aminobutanol.

[0033] L'invention couvre notamment les sels acceptables du point de vue pharmaceutique, comme indiqué ci-dessus, mais également les sels permettant

une séparation ou une cristallisation convenable des composés de formule (I), tels que les sels obtenus avec des amines chirales.

5 [0034] Les composés de formule (I) ci-dessus comprennent également les pro-drogues de ces composés.

[0035] Par "pro-drogues", on entend des composés qui, une fois administrés chez le patient, sont transformés chimiquement et/ou biologiquement par l'organisme vivant, en composés de formule (I).

10

[0036] Parmi les composés de formule (I) selon l'invention, on préfère ceux pour lesquels le radical R^5 représente l'hydrogène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
15 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

20 [0037] On préfère également les composés de formule (I) selon l'invention, pour lesquels le radical R^4 représente l'hydrogène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

30 [0038] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule (I) dans lesquels le radical thiazolyle est

branché en position 3 ou en position 4 du noyau pipéridine, de préférence en position 4 du noyau pipéridine.

[0039] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, de préférence dans lequel Y représente l'atome d'oxygène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0040] Un autre groupe préféré des composés selon la présente invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle le radical R^4 représente l'hydrogène, le radical R^5 représente l'hydrogène, le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine, et G représente le radical g1 dans lequel Y représente l'atome d'oxygène, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;
ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0041] Un autre groupe préféré des composés de l'invention est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente un radical aryle, notamment phényle, substitué par un ou plusieurs radicaux aryle et/ou alkyle. On préfère tout particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente le radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou par un

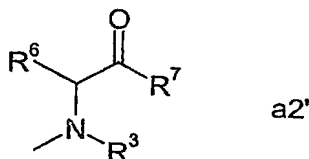


radical perhaloalkyle ou perhaloalkoxy. On préfère plus particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle R^1 représente le radical biphényle substitué, par exemple un radical trifluorométhylbiphényle, ou encore méthyltrifluorométhoxybiphényle.

5 [0042] Parmi les composés de formule générale (I), un autre groupe préféré de composés est constitués de ceux pour lesquelles A représente a2, les autres substituants possédant les mêmes définitions que celles données précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les
10 solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

15 [0043] Parmi les composés ci-dessus, on préfère tout particulièrement ceux pour lesquels a2 représente un radical de formule a2' suivante :



dans laquelle R^6 et R^7 , identiques ou différents et indépendamment l'un de l'autre possèdent les mêmes définitions que les radicaux R^2 et R^3 définis ci-dessus,

20 les autres substituants possédant les mêmes définitions que celles données précédemment,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0044] Un sous-groupe préféré de composés est constitué des composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, avec Y représentant l'atome d'oxygène, R¹ représente un radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2,

les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0045] Dans ce sous-groupe, on préfère plus particulièrement les composés de formule générale (I) dans laquelle G représente le radical g1, avec Y représentant l'atome d'oxygène, R¹ représente un radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2' tel que défini ci-dessus,

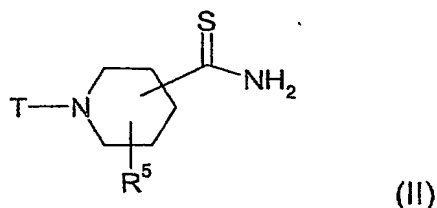
les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0046] Des exemples particulièrement préférés de composés selon la présente invention sont choisis parmi :

- le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
 - le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)piperidin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-3-yléthyle) ;
 - 5 - le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
 - le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)-pipéridin-4-yl]-thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyle).
 - le N-[cyano-(4-fluorophényl)méthyl]-N-phényl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
 - 10 - le N-(α -cyanobenzyl)-N-éthyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
 - l'acide 2-{1-{4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl}carboxyl}pipéridine-4-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique
 - 15 - la 1-(4-{4-(3-hydroxypipéridin-1-yl)méthanoyl}thiazol-2-yl)pipéridin-1-yl)-1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone
 - la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2(S)-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - 20 - la N-(7-oxo-7H-thieno[3,2-b]pyran-6-yl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - la N-(2-méthyl-4-oxo-4H-chromén-3-yl)-2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide
 - 25 - la N-(α -cyanobenzyl)-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ; et
 - la N-[1-cyano-1-(pyridin-4-yl)méthyl]-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
- leurs isomères optiques, formes oxydées, solvates et hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

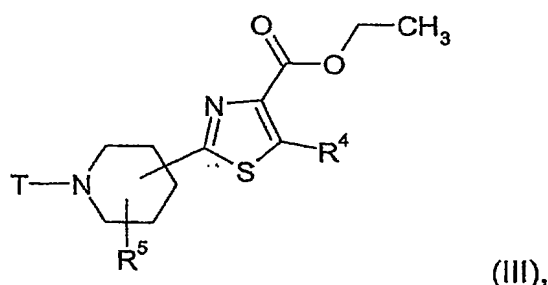
- 5 [0047] Les composés de la présente invention peuvent être préparés à partir des composés de formule (II) :



dans laquelle T représente un groupement protecteur labile, par exemple le *tert*-butoxycarbonyle (BOC), et R⁵ est tel que défini précédemment,

- 10 que l'on fait réagir avec du R⁴-bromopyruvate d'éthyle, généralement en proportions équimolaires, dans un solvant polaire, la diméthylformamide par exemple, en présence d'une base en excès, de préférence une base organique telle que la triéthylamine, à une température appropriée, à température ambiante par exemple, pendant une durée allant de 1 à 40 heures, de préférence entre 4 et
15 18 heures,

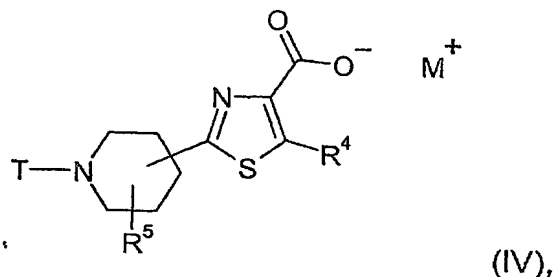
de manière à former le cycle thiazolyle et conduire au composé de formule (III) :



- 20 dans laquelle T, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment,

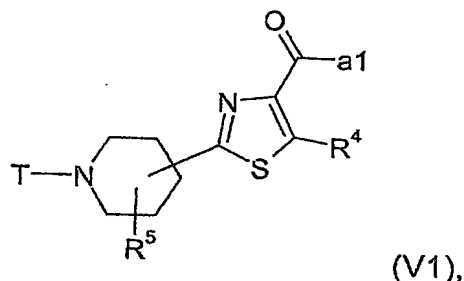
composé de formule (III) qui est ensuite saponifié par une base, de type hydroxyde d'alcalin ou alcalino-terreux, l'hydroxyde de sodium par exemple, en milieu polaire, comme le tétrahydrofurane et/ou l'eau, notamment un mélange

tétrahydrofurane/eau 2:1, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 12 heures, de manière à former le sel de formule (IV) :

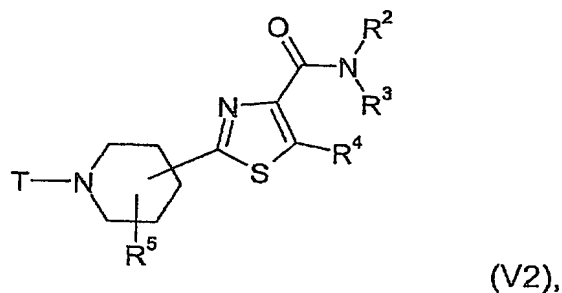


dans laquelle T, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment, et M⁺ représente le cation alcalin ou alcalino-terreux provenant de la base utile pour la réaction de saponification,

composé de formule (IV) qui est ensuite hydrolysé puis/ou estérifié en composé de formule (V1) :



dans laquelle R⁴, R⁵, a1 et T sont tels que définis précédemment, ou transformé en amide correspondante de formule (V2) :

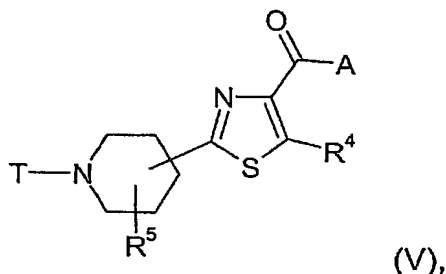


dans laquelle R², R³, R⁴, R⁵ et T sont tels que définis précédemment,

par action d'une amine de formule HNR²R³, généralement en proportions équimolaires, en présence d'une base, de préférence organique, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), et d'un catalyseur, par exemple l'hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraéthyluronium (HBTU), en solvant

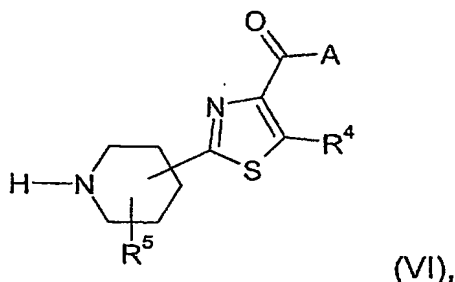
polaire aprotique, tel que la diméthylformamide, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

l'ensemble des composés de formule (V1) et (V2) formant le composé de formule (V) :



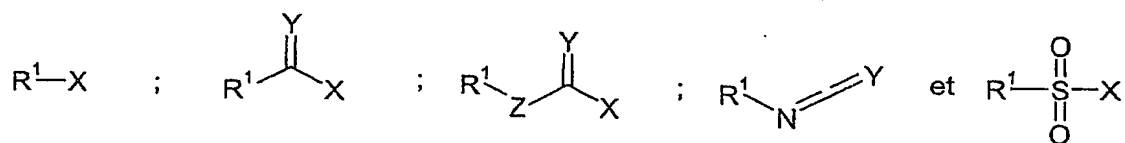
dans laquelle R^4 , R^5 , A et T sont tels que définis précédemment,

composé de formule (V) qui est ensuite engagé dans une réaction de déprotection de la fonction amine du cycle pipéridine, par action d'un acide organique ou minéral, par exemple l'acide chlorhydrique ou l'acide trifluoroacétique, en milieu dichlorométhane (DCM) ou dioxane, à température ambiante, pendant une durée variant de quelques minutes à quelques heures, généralement variant de 5 minutes à 12 heures, pour conduire au composé de formule (VI) :



cas particulier des composés de formule (I), dans laquelle R^1 représente l'hydrogène, G représente une liaison, A, R^4 et R^5 étant tels que définis précédemment,

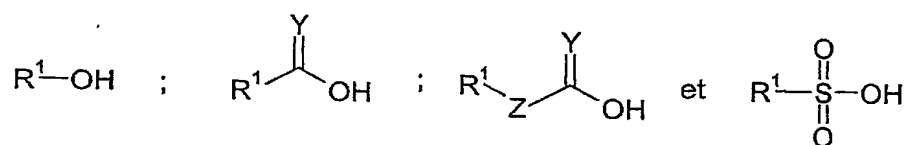
qui est ensuite soumis à l'action d'un composé choisi parmi :



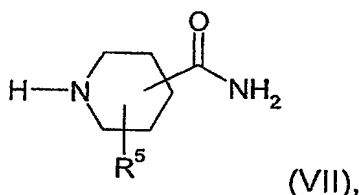
où X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, et R^1 , Y et Z étant tels que définis précédemment,

en présence d'une base, de préférence organique, telle que la diisopropyléthylamine (DIPEA), et d'un catalyseur, par exemple l'hexafluorophosphate de O-benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tétraéthyluronium (HBTU), en solvant polaire aprotique, tel que la diméthylformamide, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures, pour conduire au composé de formule (I) telle que précédemment définie.

10 **[0048]** Selon une variante, les composés de formule (I) peuvent également être préparés par réaction d'un composé de formule choisi parmi :



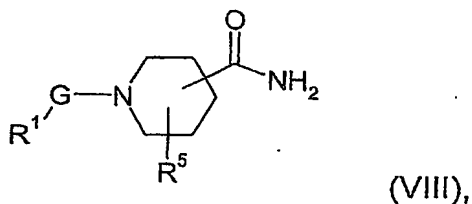
où R^1 , Y et Z sont tels que définis précédemment, avec un composé de formule (VII) :



15 où R^5 est tel que défini précédemment,

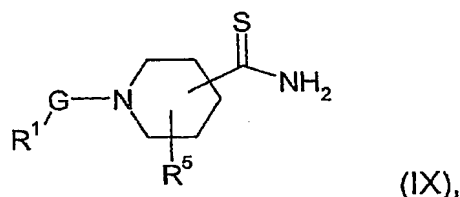
en présence d'un chlorure d'acyle, tel que le chlorure d'oxalyle, en milieu basique, la triéthylamine par exemple, et en solvant aprotique apolaire, par exemple le dichlorométhane, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 50 heures, généralement de 4 à 20 heures,

20 pour conduire au composé de formule (VIII) :



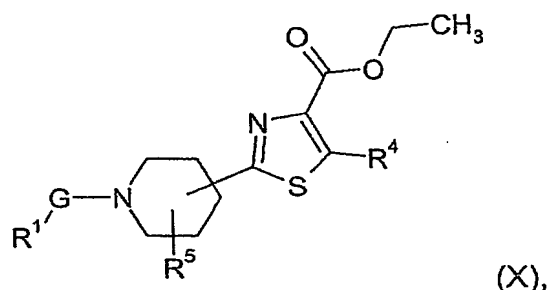
dans laquelle G, R^1 et R^5 sont tels que définis précédemment,

qui est ensuite transformé en thioamide correspondant de formule (IX) par action du réactif de Lawesson, en solvant polaire; le diméthyléther par exemple, à une température d'environ 50°C, pendant une durée généralement de l'ordre de 2,5 heures :



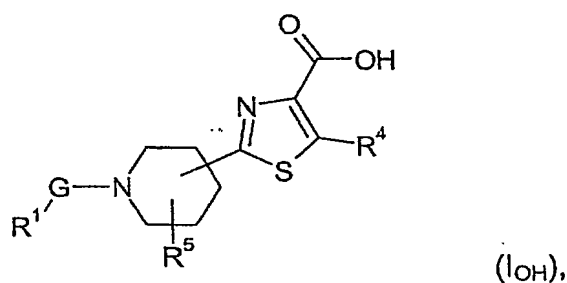
dans laquelle G, R¹ et R⁵ sont tels que définis précédemment,

le cycle thiazole étant ensuite formé de manière similaire à celle présentée ci-dessus pour la formation du composé de formule (III), par action du R⁴-bromopyruvate d'éthyle, pour conduire au composé de formule (X) :



dans laquelle G, R¹, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment,

Composé de formule (X) qui est ensuite saponifié, de manière similaire à la formation du composé de formule (IV), pour conduire à l'acide de formule (I_{OH}) :



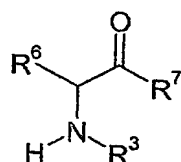
cas particulier du composé de formule (I) dans laquelle A représente -O-R²', R²' représentant l'atome d'hydrogène,

composé de formule (I_{OH}) qui est ensuite éventuellement engagé dans une réaction d'estérification, ou soumis à l'action d'une amine de formule HNR²R³,

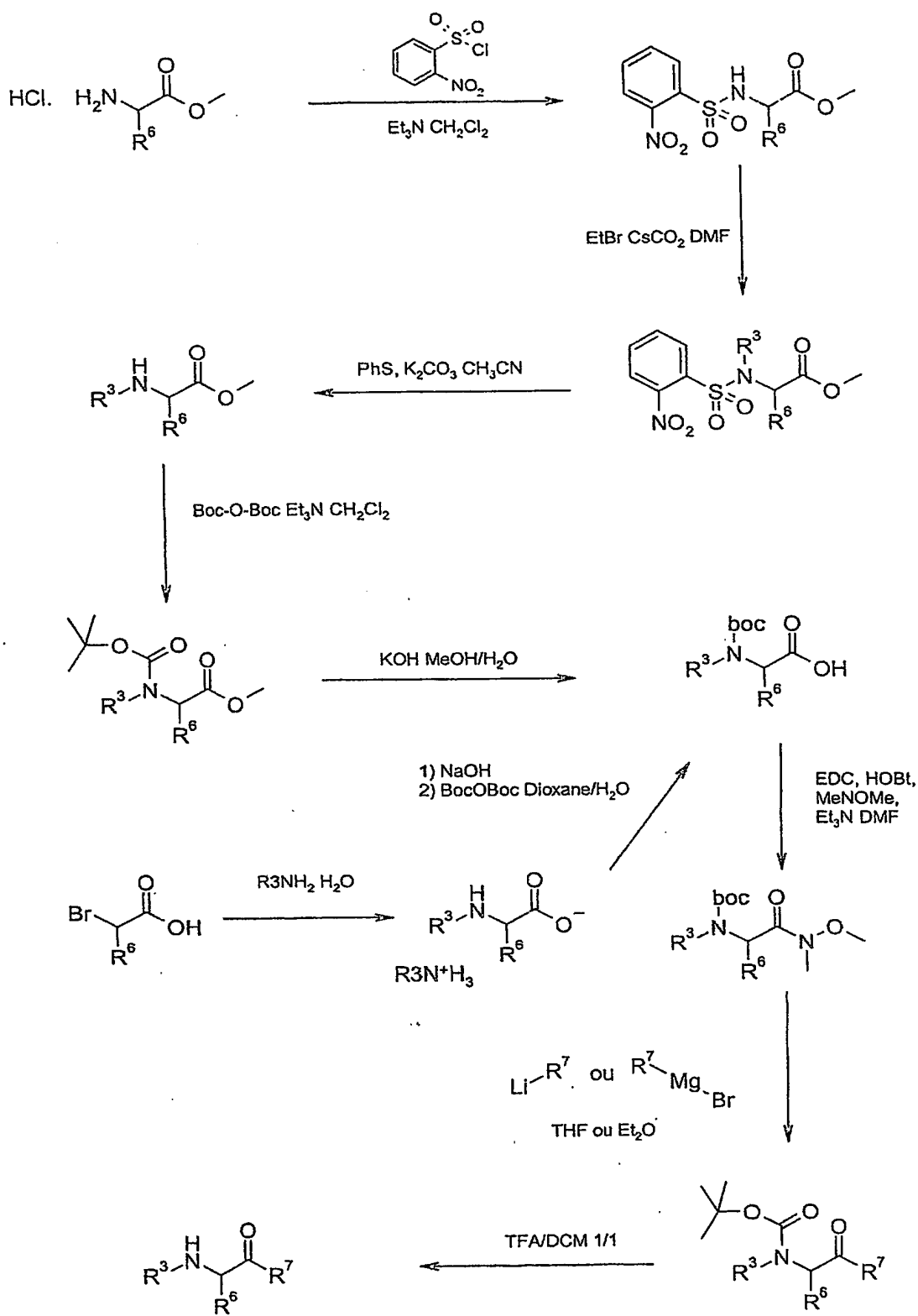
afin de conduire aux composés de formule (I) où A représente respectivement a1, avec R² différent de l'hydrogène, et a2.

[0049] Dans les procédés décrits ci-dessus, il doit être compris que les conditions opératoires peuvent varier substantiellement en fonction des différents substituants G, R¹, R², R^{2'}, R³, R⁴, R⁵, R⁶ et R⁷ présents dans les composés de formule (I) que l'on souhaite préparer. De telles variations et adaptations sont aisément accessibles à l'homme du métier, par exemple à partir des revues scientifiques, de la littérature brevet, des Chemical Abstracts, et des bases de données informatiques, y compris l'internet.

[0050] Pour les composés de formule générale (I) pour lesquels A représente a2', l'amine intermédiaire H-a2' suivante :



15 dans laquelle R³, R⁶ et R⁷ sont tels que définis précédemment,
qui sera mise en réaction avec les composés de formule (V2) et (I_{OH})
définis précédemment,
pourra avantageusement être préparée selon l'une des voies de synthèse
présentées sur le schéma suivant, et dans lequel les divers substituants sont tels
20 que définis dans la présente invention :





[0051] La présente invention concerne en outre des compositions pharmaceutiques comprenant une quantité pharmaceutique efficace d'un composé de formule (I), telle que définie précédemment, en association avec un ou plusieurs véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

[0052] Ces compositions peuvent être administrées par voie orale, sous forme de comprimés, de gélules ou de granules à libération immédiate ou contrôlée, par voie intraveineuse sous forme de solution injectable, par voie transdermique, sous forme de dispositif transdermique adhésif, par voie locale, sous forme de solution crème ou gel.

[0053] Une composition solide pour une administration orale, est préparée par addition au principe actif d'une charge et, le cas échéant, d'un liant, d'un agent délitant, d'un lubrifiant, d'un colorant, ou d'un correcteur de goût, et par mise en forme du mélange en un comprimé, un comprimé enrobé, un granulé, une poudre ou une capsule.

[0054] Des exemples de charges englobent le lactose, l'amidon de maïs, le saccharose, le glucose, le sorbitol, la cellulose cristalline et le dioxyde de silicium, et des exemples de liants englobent le poly(alcool vinylique), le poly(éther vinylique), l'éthylcellulose, la méthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante, la gélatine, le Shellac, l'hydroxypropylcellulose, l'hydroxypropylméthylcellulose, le citrate de calcium, la dextrine et la pectine.

[0055] Des exemples de lubrifiants englobent le stéarate de magnésium, le talc, le polyéthylène glycol, la silice, et les huiles végétales durcies. Le colorant peut être n'importe lequel de ceux autorisés pour une utilisation dans les médicaments.

[0056] Des exemples de correcteurs de goût comprennent le cacao en poudre, la menthe sous forme d'herbe, la poudre aromatique, la menthe sous forme d'huile, le bornéol et la cannelle en poudre. Il doit être compris que le comprimé ou le granulé peut être convenablement enrobé de sucre, de gélatine ou analogue.

[0057] Une forme injectable contenant le composé de la présente invention, en tant que principe actif est préparée, le cas échéant, par mélange du dit composé avec un régulateur de pH, un agent tampon, un agent de mise en suspension, un agent de solubilisation, un stabilisant, un agent de tonicité et/ou un conservateur, et par transformation du mélange en une forme injectable par voie intraveineuse, sous-cutanée ou intra-musculaire, selon un procédé classique. Le cas échéant, la forme injectable obtenue peut être lyophilisée par un procédé classique.

[0058] Des exemples d'agents de mise en suspension comprennent la méthylcellulose, le polysorbate 80, l'hydroxyéthylcellulose, l'acacia, la gomme adragante en poudre, la carboxyméthylcellulose sodique et le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé.

[0059] Des exemples d'agents de solubilisation englobent huile de ricin solidifiée par du polyoxyéthylène, le polysorbate 80, la nicotinamide, le monolaurate de sorbitane polyéthoxylé et l'ester éthylique d'acide gras d'huile de ricin.

[0060] En outre le stabilisant comprend le sulfite de sodium, le métrasulfite de sodium et l'éther, tandis que le conservateur comprend le *para*-hydroxybenzoate de méthyle, le *para*-hydroxybenzoate d'éthyle, l'acide sorbique, le phényle, le crésol et le chlorocrésol.

[0061] La présente invention a en outre pour objet une utilisation d'un composé de formule (I) de l'invention pour la préparation d'un médicament destiné à traiter les hypertriglycéridémies, les hypercholestérolémies et les dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

[0062] Les exemples suivants illustrent la présente invention sans la limiter en aucune façon.

Exemples de composés thiazolypipéridine selon l'invention.

Exemple 1 :

2-[1-(6-Méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazol-4-carbonyl-[N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)]amide

Étape a)

4-(4-Éthoxycarbonylthiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le 4-(aminocarbothioyl)tetrahydropyridine-1(2H)-carboxylate de *tert*-butyle (Maybridge) (85 mmol ; 20,8 g) est mis en solution dans 250 mL de diméthylformamide et est placé à 5 °C. Le bromopyruvate d'éthyle (1 éq. ; 85 mmol ; 16,6 g) en solution dans 50 mL de diméthylformamide est ajouté au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation pour la nuit, puis un excès de triéthylamine est ajouté au goutte-à-goutte. Le milieu réactionnel est évaporé et l'huile brune résiduelle est reprise par de l'acétate d'éthyle, lavée à l'eau (2 fois) puis par une solution saturée en chlorure de sodium (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le brut est chromatographié sur silice, éluant dichlorométhane à dichlorométhane / méthanol 3%, pour donner 20,5 g du produit attendu sous forme de cristaux huileux. CCM : Acétate d'éthyle / hexane 1:1 : R_f = 0,55

Rendement = 71 %.

Étape b)

4-(4-Carboxythiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de tert-butyle

Le 4-(4-éthoxycarbonylthiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (60 mmol ; 20,4 g) est dissous dans 225 mL d'un mélange de tétrahydrofurane et d'eau (2/1) et d'hydroxyde de sodium 1 N (2 éq. ; 120 mmol ; 120 mL) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit. Le milieu réactionnel est lavé à l'éther, puis la phase aqueuse est acidifiée avec une solution saturée d'acide nitrique. Le précipité est filtré, lavé à l'eau et séché pour donner 15,5 g de cristaux couleur crème.

CCM : CH₂Cl₂ / AcOEt / MeOH 1:1:1 R_f : 0,6.

Rendement : 83 %.

Étape c)

4-{4-[Éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle

Le 4-(4-carboxythiazol-2-yl)-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (6,5 mmol ; 2,03 g) est dissous dans 40 mL de diméthylformamide anhydre et est placé sous atmosphère inerte, puis le chlorhydrate de 2-(éthylamino)-propiophénone (1 éq ; 6,5 mmol ; 1,39 g), le HBTU (1 éq. ; 6,5 mmol ; 2,47 g) et la N-éthyl-di-isopropylamine (3,5 éq. ; 22,75 mmol ; 3,97 mL) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans du dichlorométhane et est lavé par une solution saturée de carbonate de potassium (K₂CO₃), une solution d'acide citrique et de l'eau (2 fois). La phase organique est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le produit brut est chromatographié sur silice en utilisant comme éluant un mélange acétate d'éthyle / hexane 1:1 (R_f = 0,55) pour donner 2,6 g de produit attendu sous forme d'huile.

Rendement : 85 %.

Étape d)

Chlorure de 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-
pipéridinium

Le 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]thiazol-2-yl}-
5 pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle (5,5 mmol ; 2,59 g) est dissous dans 13,75
mL d'une solution d'acide chlorhydrique 4M dans le dioxane. Le milieu réactionnel
est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit, puis est évaporé à
sec pour donner 2,24 g d'un solide blanc.

Rendement = quantitatif.

10

Étape e)

2-[1-(6-Méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazol-4-
carbonyl-[N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)]amide

Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui
15 utilisé pour la préparation du 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)-
carbamoyl]thiazol-2-yl}pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

CCM : CH₂Cl₂ / AcOEt 1:1 R_f = 0,47

LC-MS : (ES+) 650,4 (M+H)

Rendement : 88%.

20

Exemple 2 :

1-(4-{4-(1-morpholin-4-yl)méthanoyl]thiazol-2-yl}pipéridin-1-yl)-1-(4'-
trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone

Étape a)

25 1-{[4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl}pipéridine-4-
carboxamide

L'acide 4'-(trifluorométhyl)-2-biphénylcarboxylic (20,5 g ; 77 mmol) est mis
en solution dans 340 mL de diméthylformamide et 200 mL de dichlorométhane. Le
milieu réactionnel est placé à 0°C et le chlorure d'oxalyle (1,8 éq. ; 138,6 mmol ;
30 12 mL) est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température
ambiante pour 3 heures puis est évaporé à sec. Le produit brut est repris dans

270 mL de dichlorométhane et est ajouté à une solution d'isonipécotamide (0,97 éq. ; 74,7 mmol ; 9,57 g) et de triéthylamine (2,7 eq. ; 207,9 mmol ; 29 mL) dans 270 mL de dichlorométhane placé à 0°C. On laisse revenir à température ambiante pour 12 heures, puis on additionne une solution saturée d'hydrogénocarbonate de sodium aqueuse (1 pour 1) et on agite 30 minutes. La phase organique est lavée par une solution d'hydroxyde de sodium 1M puis par de l'eau est séchée sur sulfate de sodium et évaporée à sec. Le produit brut est dispersé dans le di-isopropyléther puis filtré et séché pour donner 23,09 g de produit de couplage.

10 Rendement : 79,6 %.

Étape b)

1-([4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl)pipéridine-4-carbothioamide

Le 1-([4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carboxyl)pipéridine-4-carboxamide 11,29 g (30 mmol) est mis en solution dans un mélange réactif de Lawesson (1 éq. ; 30 mmol ; 12,13 g) diméthyléther (100 mL) et chloroforme (40 mL). Le milieu réactionnel est chauffé à 50°C pour 2 heures 30 puis est évaporé à sec et repris dans l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de carbonate de potassium puis par de l'eau, séchée sur carbonate de sodium et évaporée à sec. Le solide jaune est dispersé dans le di-isopropyléther puis filtré et séché pour donner 10,5 g de produit.

Rendement : 89 %.

Étape c)

2-{1-([4'-(Trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl)pipéridine-4-yl}-1,3-thiazol-4-carboxylate d'éthyle

Le 1-([4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carbonyl)pipéridine-4-carbothioamide (10,5 g ; 26,75 mmol) est mis en solution dans 100 mL de diméthylformamide et est placé à 0°C. Le bromopyruvate à 90% (1 éq. ; 26,75 mmol ; 3,73 mL) est ajouté, on laisse à 0°C 30 minutes puis on laisse revenir à température ambiante pour 12 heures, puis on ajoute 10 mL de



triéthylamine. Le milieu réactionnel est évaporé puis le produit brut est extrait 3 fois à l'acétate d'éthyle. La phase organique est lavée par une solution saturée de chlorure de sodium aqueuse (3 fois), par de l'eau (1 fois) et encore du chlorure de sodium puis est séchée sur sulfate de sodium, et évaporée à sec. Le résidu est chromatographié sur silice (éluant dichlorométhane / méthanol ; 97:3) pour donner 10,33 g du produit attendu.

Rendement : 79 %.

Étape d)

10 Acide 2-{1-[4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carboxyl}pipéridine-4-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique

Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui utilisé pour la préparation du 4-(4-carboxythiazol-2-yl)pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

15 Rendement : quantitatif.

Étape e)

1-(4-{4-(1-morpholin-4-yl)méthanoyl}thiazol-2-yl)pipéridin-1-yl)-1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone

20 Le composé titre a été obtenu selon un mode opératoire similaire à celui utilisé pour la préparation du 4-{4-[éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyl)carbamoyl]-thiazol-2-yl}-pipéridine-1-carboxylate de *tert*-butyle.

Rendement : 87%.

25 À titre d'exemple complémentaire, le mode opératoire ci-dessous présente une voie de synthèse qui peut être utilisée pour la préparation d'une amine de formule H-a2' :

30 **Préparation de la 2-éthylamino-1-pyridin-2-ylpropane-1-one sous forme de sel d'acide avec l'acide bis-trifluoroacétique.**

Étape a)

2-(2-Nitrobenzènesulfonylamino)propionate de méthyle

Le chlorhydrate de l'ester méthylique de la DL-alanine (13,96 g ; 0,1 mol) est mis en solution dans 800 mL de dichlorométhane et est placé à 0°C. La triéthylamine (2,3 éq. ; 230 mmol ; 32 mL) est ajoutée au goutte à goutte, ainsi que le chlorure de 2-nitrobenzènesulfonyl (1 éq. ; 100 mmol ; 22,16 g) par petite portion, et on laisse le milieu réactionnel revenir à température ambiante pour la nuit. Le milieu réactionnel est lavé à l'eau puis séché sur sulfate de sodium filtré sur silice et évaporé à sec pour donner 25,3 g de solide correspondant au produit du titre.

Rendement : 88 %.

Étape b)

2-[Éthyl-(2-nitrobenzènesulfonyl)amino]propionate de méthyle

Le 2-(2-nitrobenzènesulfonylamino)propionate de méthyle (17 g ; 59 mmol) est mis en solution dans 600 mL de diméthylformamide puis le carbonate de césium (1,5 éq. ; 88 mmol ; 28,6 g) est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé 30 minutes sous agitation à température ambiante avant d'ajouter le bromure d'éthyle (4 éq. ; 236 mmol ; 17,6 mL) au goutte à goutte, on laisse une nuit sous agitation à température ambiante. Le milieu réactionnel est évaporé à sec repris par du dichlorométhane, filtré et évaporé à sec. Le produit brut est chromatographié sur silice (élution avec dichlorométhane), pour donner 17,1 g du produit attendu.

Rendement : 92 %.

Étape c)

2-Éthylaminopropionate de méthyle

Le 2-[éthyl-(2-nitrobenzènesulfonyl)amino]propionate de méthyle (8,07 g ; 25,5 mmol) est mis en solution dans 250 mL d'acétonitrile puis le thiophénol (1,12 éq. ; 28,7 mmol ; 2,93 mL) et K₂CO₃ 3,25 éq. (82,9 mmol ; 11,45 g) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour la nuit.

Le brut est évaporé à sec, puis repris dans l'éther. La phase organique est acidifiée par de l'acide chlorhydrique 1N, puis lavée à l'eau. Les phases aqueuses sont rassemblées, puis lavées à l'éther et basifiées par du carbonate de potassium. La phase aqueuse basique est extraite à l'éther 3 fois. Les 3 phases étherées sont lavées à l'eau puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec pour donner 1,04 g du produit attendu.

Rendement : 31 %.

10 Étape d)

2-(tert-butoxycarbonyléthylamino)propionate de méthyle

Le 2-éthylaminopropionate de méthyle (0,96 g ; 7,3 mmol) est mis en solution dans 10 mL de dichlorométhane, et la triéthylamine (1 éq. ; 7,3 mmol ; 1 mL), le Boc-O-Boc (1,1 éq. ; 8 mmol ; 1,75 g) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 12 heures à température ambiante, puis est lavé à l'eau, séché sur sulfate de sodium et évaporé à sec pour donner 1,28 g du produit attendu.

Rendement : 76 %.

20 Étape e)

Acide 2-(tert-butoxycarbonyléthylamino)propionique

Le 2-(tert-butoxycarbonyléthylamino)propionate de méthyle (1,27 g ; 5,5 mmol) est mis en solution dans 5 mL de méthanol puis l'hydroxyde de potassium (1,2 éq. ; 6,6 mmol ; 0,37 g) en solution dans 1,6 mL d'eau est ajouté. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures à température ambiante puis est évaporé à sec, repris par de l'eau et lavé à l'éther. La phase aqueuse est acidifiée par ajout d'acide chlorhydrique 1N et extraite 3 fois à l'éther. Les phases organiques sont rassemblées, séchées sur sulfate de sodium et évaporées à sec pour donner 0,88 g de solide blanc.

Rendement : 74 %.

Étape e bis) : Voie alternative :

L'acide DL-2-bromopropionique 76,5 g (0,5 mol) est mis en solution dans 250 mL d'eau et l'éthylamine à 70% (4,7 éq. ; 2,3 mol ; 150 g) est ajoutée au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation à température ambiante pour 12 heures, puis est évaporé à sec et repris par 400 mL d'eau contenant 40 g d'hydroxyde de sodium (1,0 mol). Le milieu réactionnel est à nouveau évaporé à sec.

Le produit brut est dissous dans 500 mL d'eau et 250 mL de dioxane. Le milieu réactionnel est placé à 0°C et le di-(*tert*-butyl)carbonate (1,1 éq. ; 0,55 mol ; 120 g) en solution dans 200 mL de dioxane est ajouté au goutte à goutte. Le pH est maintenu à pH 10 par ajout d'hydroxyde de sodium. Le milieu réactionnel est laissé 24 heures sous agitation à température ambiante puis est filtré. Le filtrat est concentré puis repris par 700 mL d'eau, acidifié par de l'acide citrique, pH = 2-3. Le précipité est filtré et séché 108,6 g.

Rendement : 62 %.

Étape f)

Éthyl-[1-(méthoxyméthylcarbamoyl)éthyl]carbamate de diméthyle et d'éthyle

L'acide 2-(*tert*-butoxycarbonyléthylamino)propionique (40 mmol ; 873 mg) est mis en solution dans 5 mL de diméthylformamide et le chlorhydrate de N,O-diméthylhydroxylamine (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 490 mg), HOBt (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 676 mg), la triéthylamine (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 0,7 mL), EDC (1,25 éq. ; 5,0 mmol ; 960 mg) sont ajoutés. Le milieu réactionnel est laissé 12 heures sous agitation puis évaporé à sec. Le produit brut est extrait à l'éther, lavé successivement, 2 fois avec une solution aqueuse d'acide citrique à 4 %, 2 fois avec une solution aqueuse de d'hydrogénosulfite de sodium à 4 %, avec de l'eau, puis une solution saturée de chlorure de sodium. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec, chromatographiée sur silice (éluant acétate d'éthyle / hexane 1:2 ; R_f = 0,45) pour donner 795 mg de produit incolore.

Rendement : 76 %.

Étape g)Éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyl)carbamate de *tert*-butyle

La 2-bromopyridine (7,0 mmol ; 667 μ L) est mis en solution dans 40 mL de tétrahydrofurane anhydre et est placé à -100°C, puis le n-butyllithium à 1,6 M dans l'hexane (1 éq. ; 7,0 mmol ; 4,375 mL) est ajouté au goutte à goutte. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 30 minutes et l'éthyl-[1-(méthoxyméthylcarbamoyl)éthyl]carbamate de diméthyle et d'éthyle (1 éq. ; 7,0 mmol ; 1,822 g) en solution dans 20 mL de tétrahydrofurane anhydre est ajouté au goutte à goutte. On laisse le milieu réactionnel sous agitation à -100°C pour 1 heure 30 minutes. Le milieu réactionnel est alors retiré du bain glacé et 200 mL d'une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium sont ajoutés, puis est extrait à l'éther. La phase organique est séchée sur sulfate de sodium, évaporée à sec et chromatographiée sur silice (éluant acétate d'éthyle / heptane ; 1:2 ; R_f = 0,23) pour donner 1,04 g du produit attendu.

Rendement : 53 %.

Étape h)2-Éthylamino-1-pyridin-2-ylpropane-1-one - sel d'acide avec l'acide bis-trifluoroacétique

L'éthyl-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyl)carbamate de *tert*-butyle (1,03 g ; 3,7 mmol) est dissous dans 30 mL d'un mélange dichlorométhane / acide trifluoroacétique 1:1. Le milieu réactionnel est laissé sous agitation 1 heure à température ambiante puis est évaporé à sec pour donner 1,5 g du sel attendu.

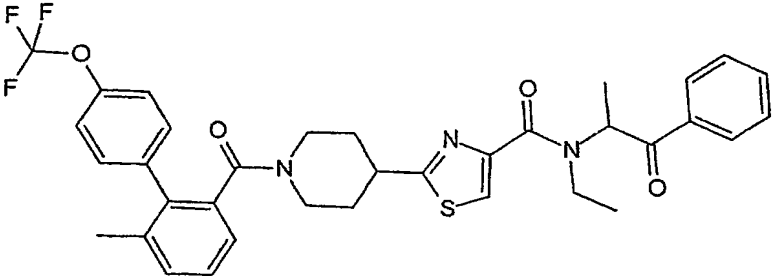
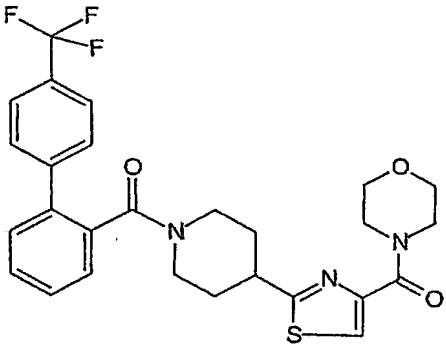
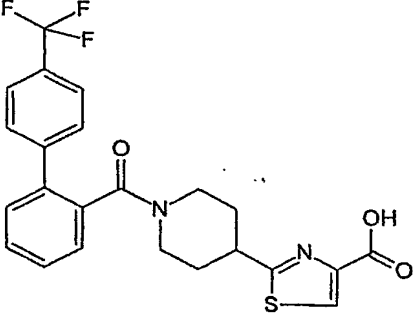
Rendement : quantitatif.

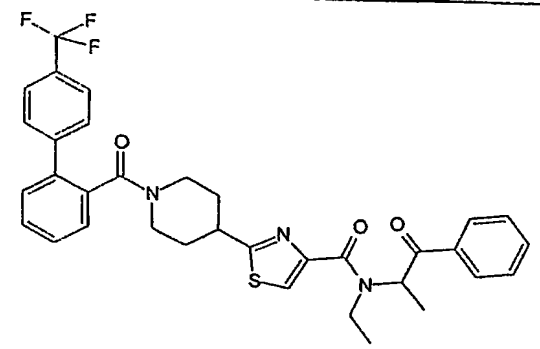
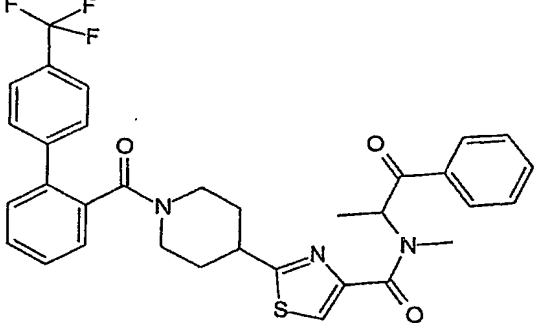
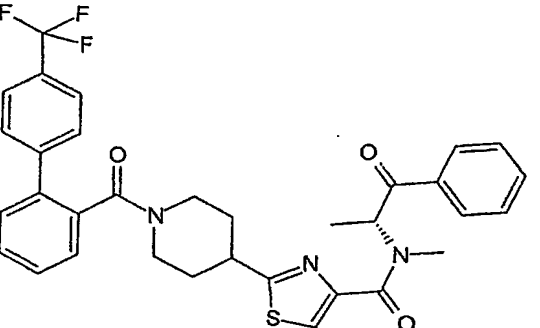
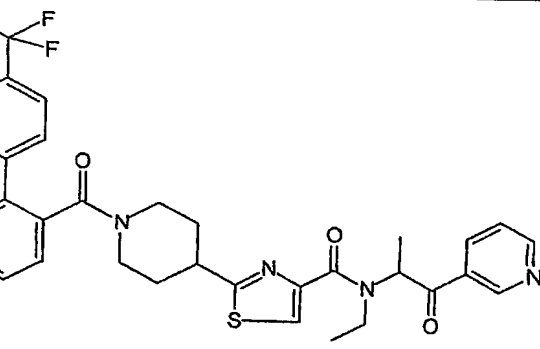
Les composés de formule générale (I) présentés dans le tableau ci-dessous ont été préparés selon des modes opératoires analogues à ceux décrits précédemment.

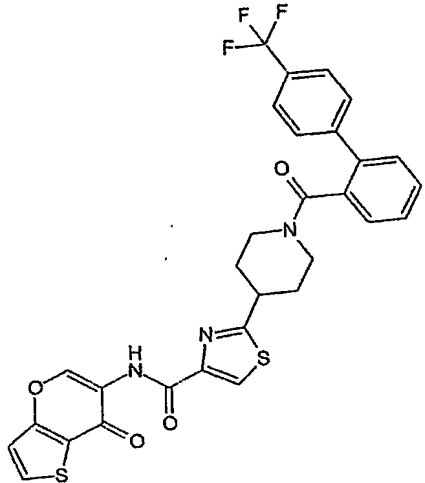
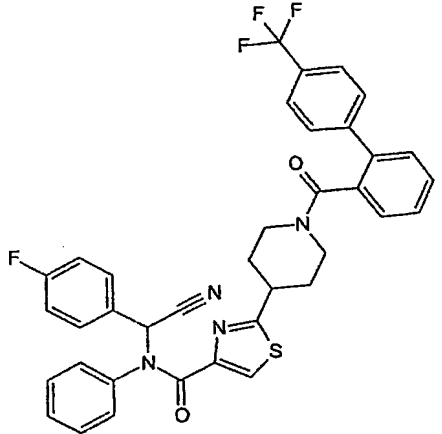
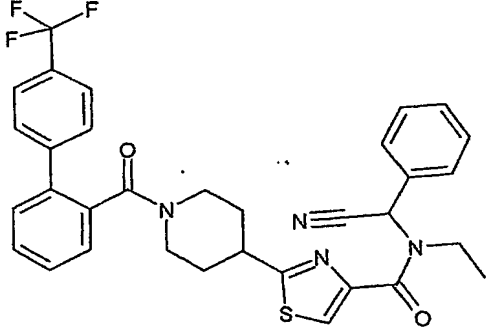
D'autres exemples de composés compris dans le champ de la présente invention sont présentés dans le tableau 1 ci-dessous. Tous ces composés sont obtenus selon des modes opératoires similaires à ceux exposés ci-dessus.

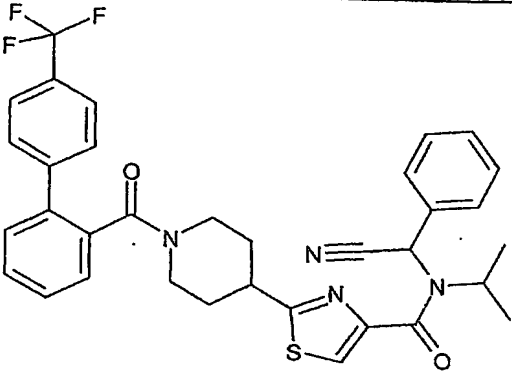
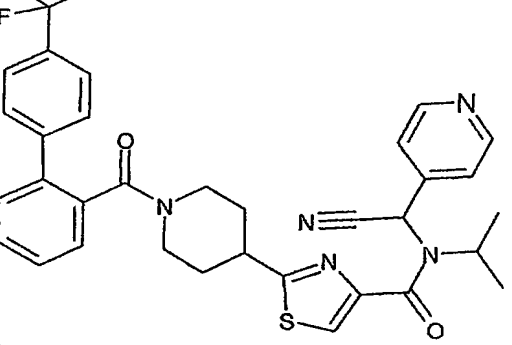
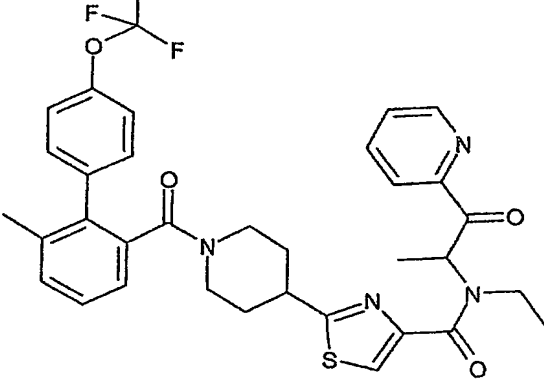
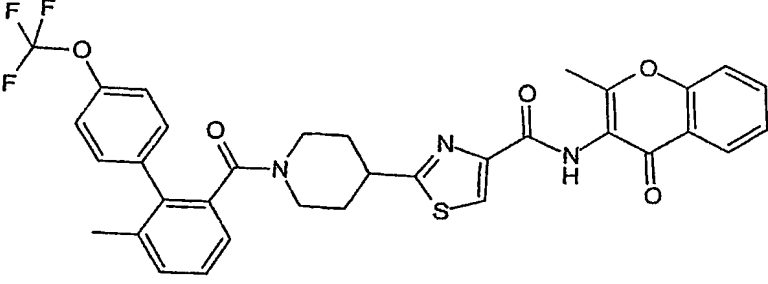
5

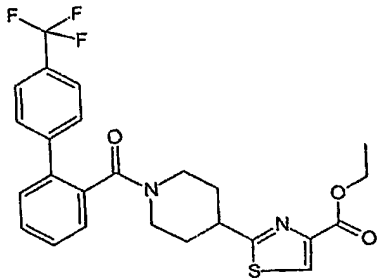
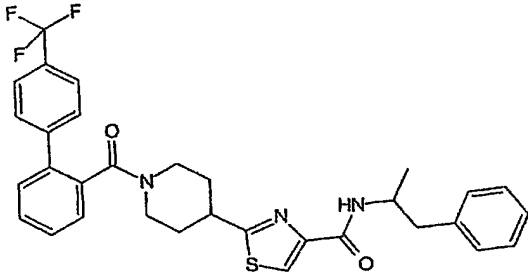
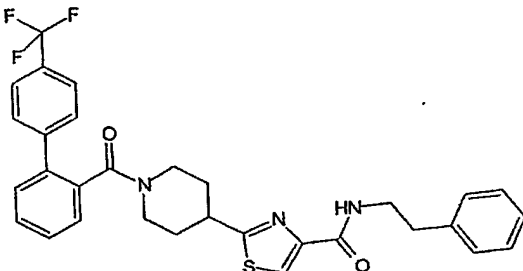
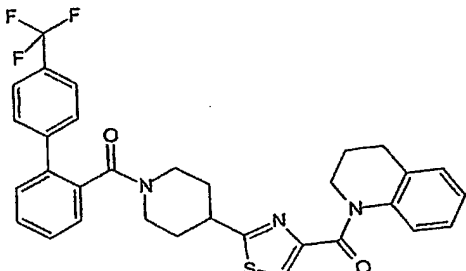
-- TABLEAU 1 --

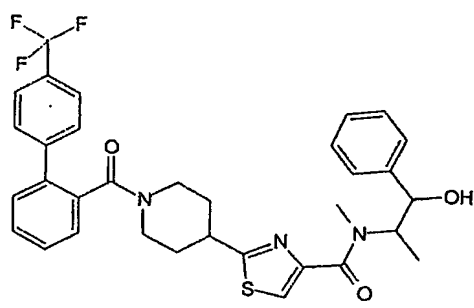
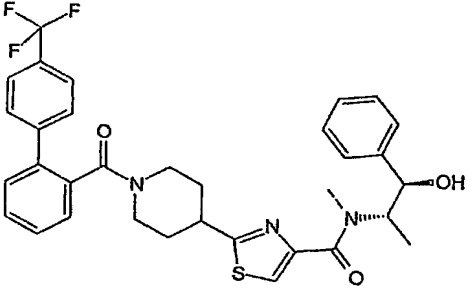
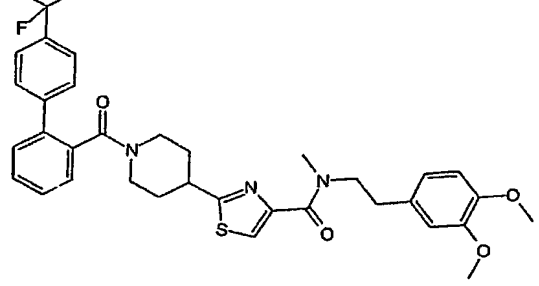
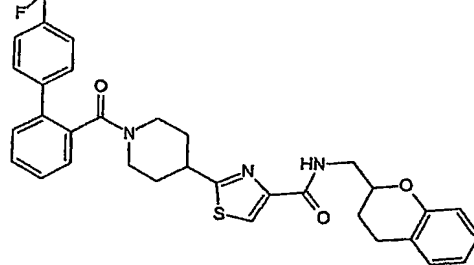
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1		(CDCl ₃) : 0,67-3,82 (19H, m) ; 4,25-4,53 (1H, m) ; 5,87-6,44 (1H, m) ; 6,95-8,17 (13H, m).
2		(CDCl ₃) : 1,29-5,94 (16H, m) ; 4,49-4,84 (1H, m) ; 7,19-7,86 (9H, m).
2d		(DMSO-d ₆) : 1,43-3,29 (8H, m) ; 4,33-4,68 (1H, m) ; 7,31-7,90 (8H, m) ; 8,18-8,40 (1H, m) ; 12,89 (1H, s large).

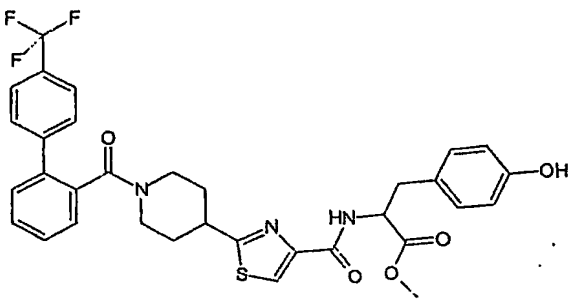
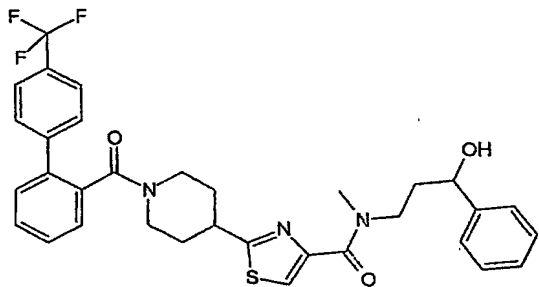
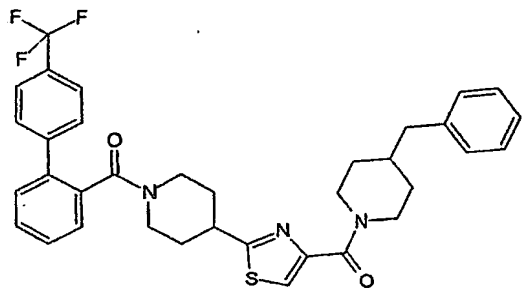
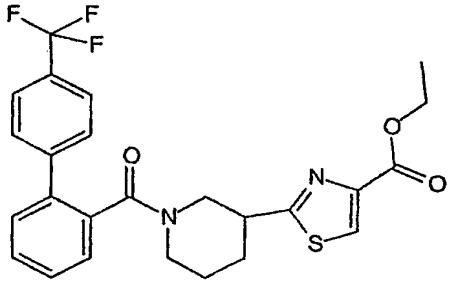
N°	FORMULE	RMN ou Masse
3		(CDCl ₃) : 0,79-,129 (3H, m) ; 1,39-1,55 (3H, m) ; 1,79-3,07 (7H, m) ; 3,11-3,82 (4H, m) ; 4,38-4,77 (1H, m) ; 7,30-8,15 (14H, m).
4		(CDCl ₃) : 1,40-1,55 (3H, d, J = 6,4 Hz) ; 1,67-3,68 (12H, m) ; 4,47-4,79 (1H, m) ; 7,28-8,10 (14H, m).
5		(CDCl ₃) 1,33-1,54 (3H, d, J = 6,4 Hz) ; 1,76-3,10 (11H, m) ; 3,11-3,40 (1H, m) ; 4,41-4,83 (1H, m) ; 7,29-8,10 (14H, m).
6		(CDCl ₃) : 0,53-3,84 (16H, m) ; 4,48-4,82 (1H, m) ; 5,41-5,74 (1H, m) ; 7,31-9,28 (13H, m).

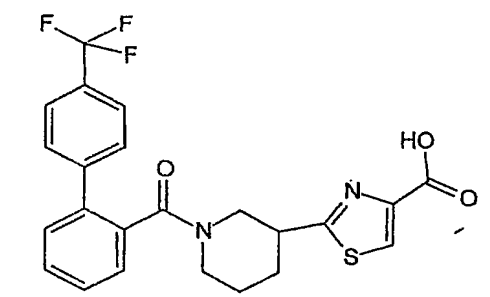
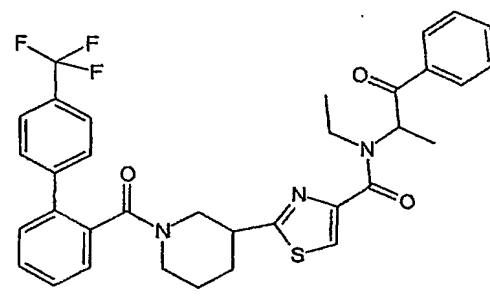
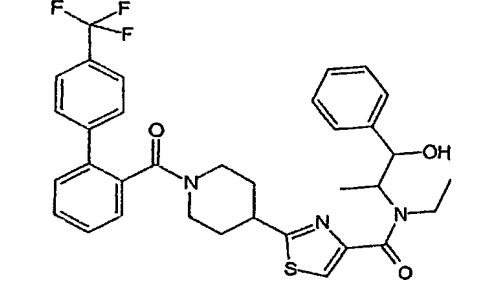
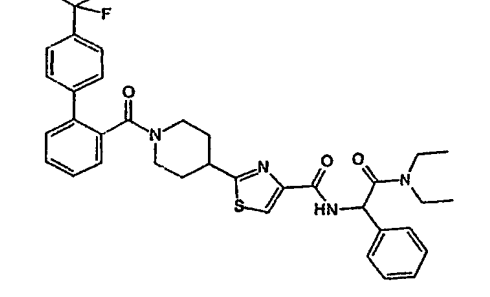
N°	FORMULE	RMN ou Masse
7		<p>LC-MS : (ES+) 704,5 (M+H)</p>
8		<p>LC-MS : (ES+) 669,3 (M+H)</p>
9		

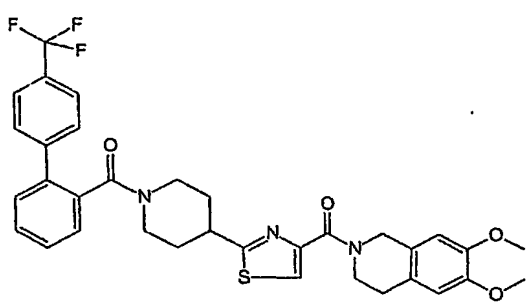
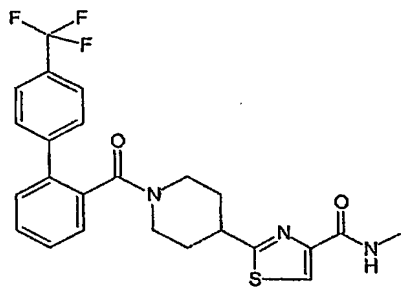
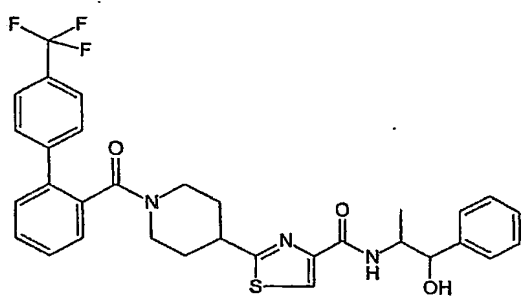
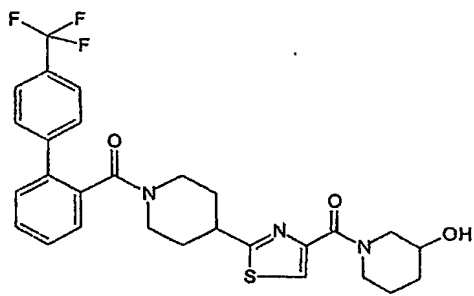
N°	FORMULE	RMN ou Masse
10		
11		
12		LC-MS : (ES+) 651,6 (M+H)
13		(CDCl ₃) : 0,75-3,21 (14H, m) ; 3,37-3,65 (1H, m) ; 4,39-4,64 (1H, m) ; 7,10-7,81 (9H, m) ; 7,93- 8,35 (2H, m) ; 8,80-9,09 (1H, m).

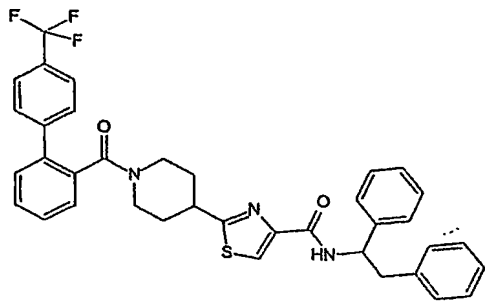
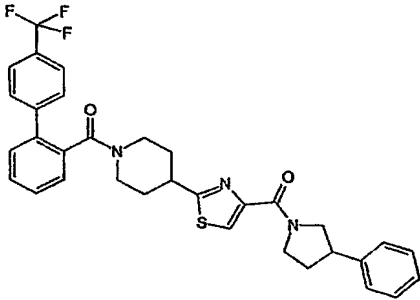
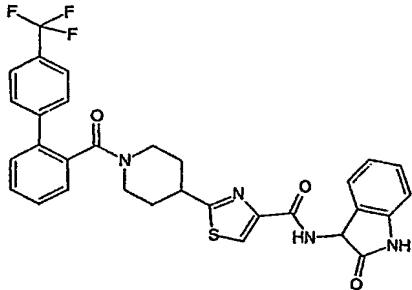
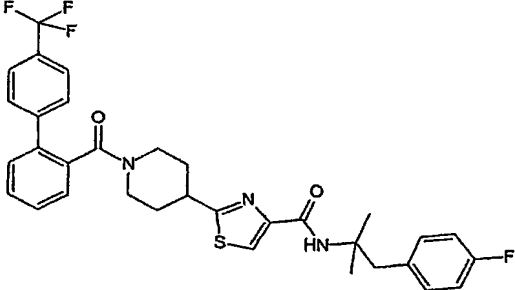
N°	FORMULE	RMN ou Masse
14		<p>(DMSO-d₆) : 1,27 (3H, t, J = 6,8 Hz) ; 1,41-2,12 (4H, m) ; 2,52-3,27 (4H, m) ; 4,26 (4H, q, J = 6,8 Hz) ; 4,36-4,66 (1H, m) ; 7,30-7,88 (8H, m) ; 8,39 (1H, s).</p>
15		<p>(CDCl₃) : 1,18 (3H, d, J = 6,4 Hz) ; 1,36-1,94 (4H, m) ; 2,31-3,13 (5H, m) ; 3,15-3,48 (1H, m) ; 4,28-4,49 (1H, m) ; 4,53-4,87 (1H, m) ; 6,99-7,76 (14H, m) ; 7,92 (1H, s).</p>
16		<p>(CDCl₃) : 1,47-1,94 (2H, m) ; 2,30-3,07 (6H, m) ; 3,21-3,80 (4H, m) ; 4,50-4,83 (1H, m) ; 7,07-7,36 (7H, m) ; 7,36-7,76 (7H, m) ; 7,87-7,98 (1H, m).</p>
17		<p>(CDCl₃) : 1,46-1,96 (2H, m) ; 2,32-3,18 (4H, m) ; 3,22-3,98 (8H, m) ; 4,49-4,84 (1H, m) ; 6,40-7,03 (5H, m) ; 7,31-7,83 (8H, m).</p>

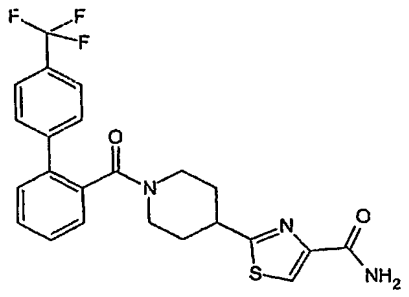
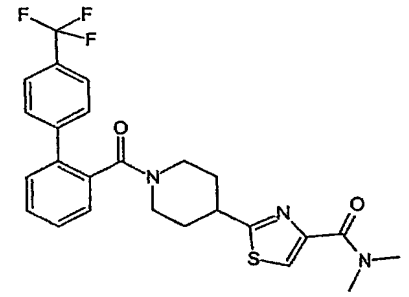
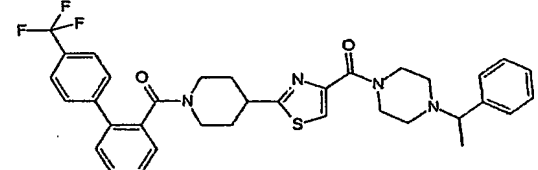
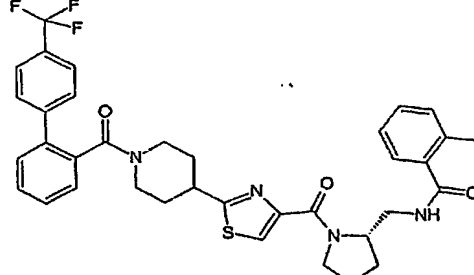
N°	FORMULE	RMN ou Masse
18		<p>(CDCl₃) : 1,41 (3H, s) ; 2,03 (3H, s) ; 2,14-3,14 (7H, m) ; 3,15-3,46 (1H, m) 4,26-4,88 (3H, m) ; 7,03-7,91 (14H, m)</p>
19		<p>(CDCl₃) ; 0,75-1,00 (3H, m) ; 1,33-3,22 (10H, m) ; 3,23-3,51 (1H, m) ; 4,16- 4,43 (1H, m) ; 4,43-4,96 (2H, m) ; 7,08-8,16 (14H, m).</p>
20		<p>(CDCl₃) : 1,50-3,18 (12H, m) ; 3,18-3,45 (1H, m) ; 3,50-3,97 (8H, m) ; 4,47-4,84 (1H, m) ; 6,39- 7,06 (3H, m) ; 7,31-7,85 (9H, m).</p>
21		<p>(CDCl₃) ; 1,47-1,97 (4H, m) ; 2,31-3,11 (6H, m) ; 3,23-3,92 (3H, m) ; 4,01- 4,27 (2H, m) ; 4,54-4,86 (1H, m) ; 6,69-7,18 (5H, m) ; 7,32-7,76 (8H, m) ; 7,89-8,02 (1H, m).</p>

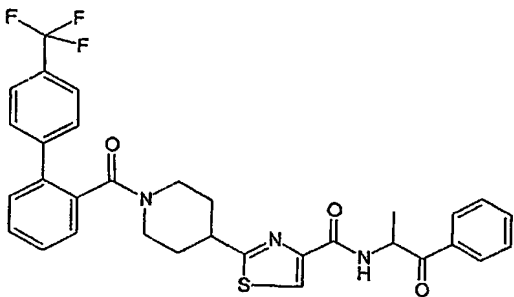
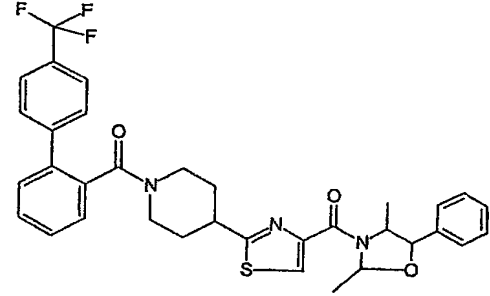
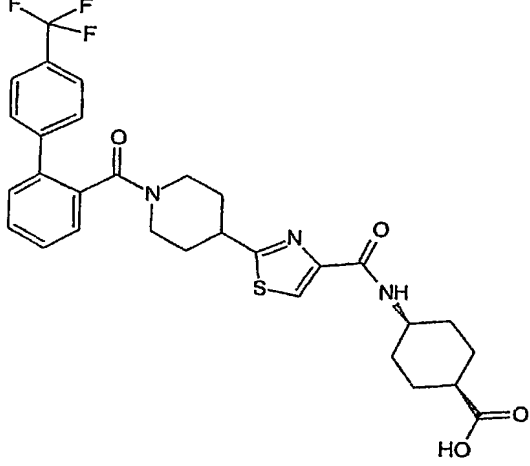
N°	FORMULE	RMN ou Masse
22		<p>(CDCl₃) : 1,44-2,01 (4H, m) ; 2,30-3,44 (6H, m) ; 3,59-3,86 (3H, m) ; 4,39-4,84 (1H, m) ; 4,84-5,00 (1H, m) ; 6,64-6,88 (2H, m) ; 6,90-7,06 (2H, m) ; 7,22-7,75 (9H, m) ; 7,81-8,00 (1H, m).</p>
23		<p>(CDCl₃) : 1,47-1,98 (4H, m) ; 2,29-2,96 (2H, m) ; 3,06 (3H, s) ; 3,14-3,46 (4H, m) ; 3,98-4,32 (2H, m) ; 4,51-4,98 (3H, m) ; 7,16-7,89 (14H, m).</p>
24		<p>(CDCl₃) : 1,46-1,98 (7H, m) ; 2,32-2,45 (10H, m) ; 4,01-4,85 (3H, m) ; 7,01-7,34 (7H, m) ; 7,35-7,75 (7H, m).</p>
25		<p>(DMSO-d₆) : 1,08-1,47 (3H, m) ; 1,60-3,54 (8H, m) ; 3,91-4,78 (3H, m) ; 7,27-7,96 (8H, m) ; 8,14-8,42 (1H, m).</p>

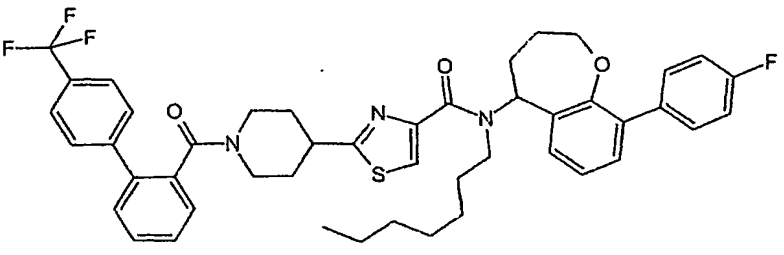
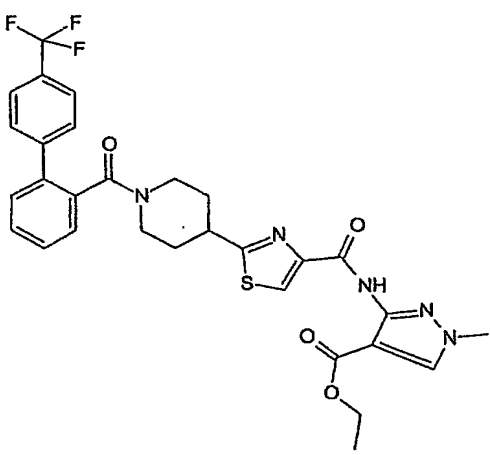
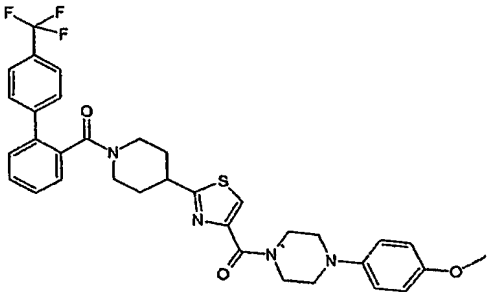
N°	FORMULE	RMN ou Masse
26		<p>(DMSO-d6) : 1,14-2,32 (4H, m) ; 2,54-3,22 (4H, m) ; 4,19-4,70 (1H, m) ; 7,79-7,94 (8H, m) ; 8,23-8,42 (1H, m) ; 12,67 (1H, s large).</p>
27		<p>(DMSO-d6) : 0,74-1,55 (6H, m) ; 2,13-3,75 (10H, m) ; 4,20-4,64 (1H, m) ; 5,28-5,56 (1H, m) ; 7,13-8,17 (14H, m).</p>
28		<p>(CDCl3) : 0,69-1,43 (6H, m) ; 1,57-3,71 (10H, m) ; 4,13-4,98 (3H, m) ; 5,54-6,04 (1H, m large) ; 7,02-7,92 (14H, m).</p>
29		<p>(DMSO-d6) : 0,62-3,56 (18H, m) ; 4,33-4,68 (1H, m) ; 5,80-5,92 (1H, m) ; (15H, m).</p>

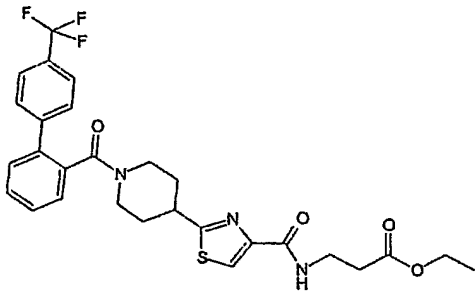
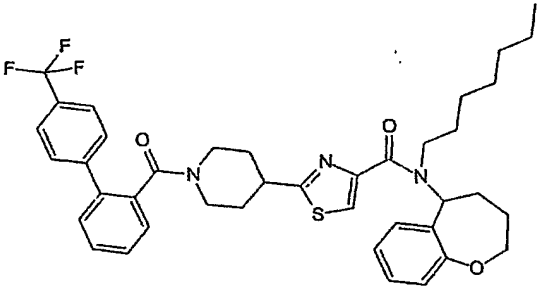
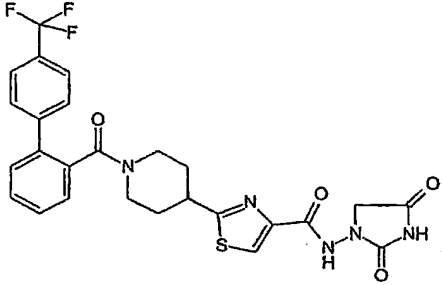
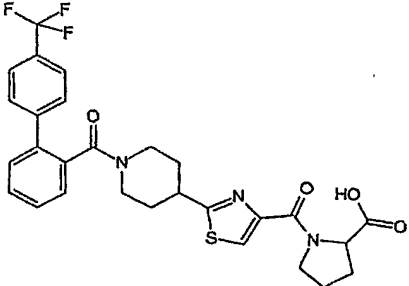
N°	FORMULE	RMN ou Masse
30		<p>(CDCl₃) : 1,40-2,91 (8H, m) ; 2,96-3,17 (1H, m) ; 3,18-3,47 (1H, m) ; 3,67-4,07 (8H, m) ; 4,50-4,95 (3H, m) ; 6,62 (1H, s) ; 7,14-8,09 (10H, m).</p>
31		<p>(CDCl₃) : 1,02-2,15 (3H, m) ; 2,27-3,07 (7H, m) ; 3,14-3,50 (1H, m) ; 4,48-4,91 (1H, m) ; 6,95-7,82 (9H, m) ; 7,82-8,08 (1H, m).</p>
32		<p>(CDCl₃) : 0,71-0,96 (3H, m) ; 1,43-2,87 (6H, m) ; 2,96-3,24 (2H, m) ; 4,09-4,31 (1H, m) ; 4,32-4,64 (1H, m) ; 4,66-4,82 (1H, m) ; 6,94-7,50 (15H, m) ; 7,68-7,81 (1H, m).</p>
33		<p>(CDCl₃) : 1,73-3,15 (9H, m) ; 3,19-3,79 (4H, m) ; 3,79-4,04 (2H, m) ; 4,28-4,89 (3H, m) ; 7,33-7,87 (10H, m).</p>

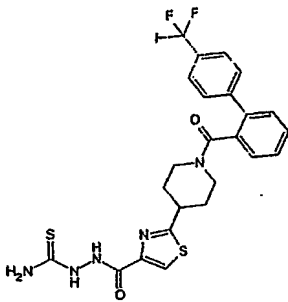
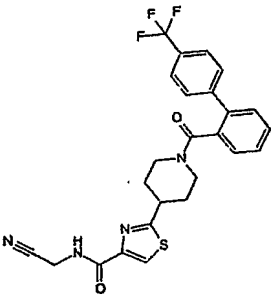
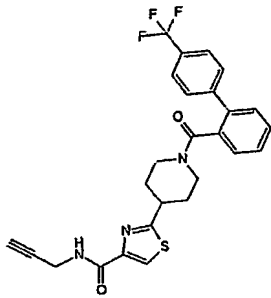
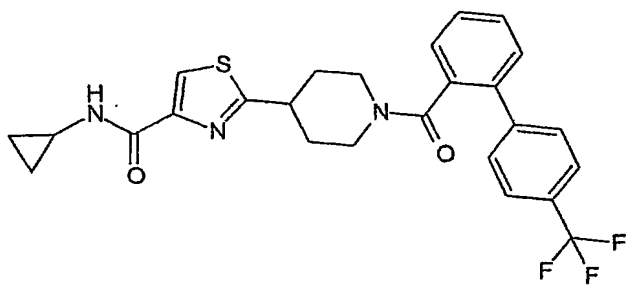
N°	FORMULE	RMN ou Masse
34		(CDCl ₃) : 1,24-2,88 (7H, m) ; 2,90-3,29 (3H, m) ; 4,36-4,72 (1H, m) ; 5,06-5,35 (1H, m) ; 6,69-7,86 (20H, m).
35		(CDCl ₃) : 1,89-3,14 (8H, m) ; 3,15-4,43 (7H, m) ; 4,46-4,85 (1H, m) ; 6,97-7,77 (13H, m) ; 7,78-8,02 (1H, m).
36		(CDCl ₃) : 1,42-3,19 (7H, m) ; 3,193,56 (2H, m) ; 4,46-4,91 (1H, m) ; 6,68-8,25 (15H, m).
37		(CDCl ₃) : 1,21 (6H, s) ; 1,30-2,83 (7H, m) ; 2,86-3,00 (2H, m) ; 3,02-3,23 (1H, m) ; 4,32-4,70 (1H, m) ; 6,56-7,64 (13H, m) ; 7,73 (1H, s).

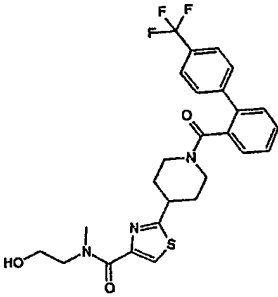
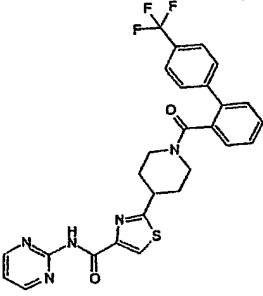
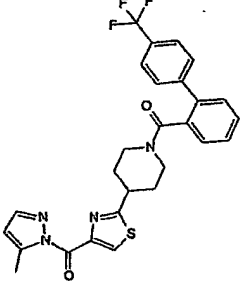
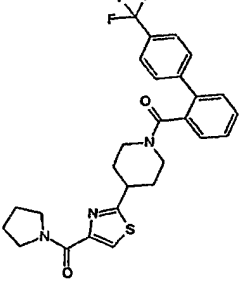
N°	FORMULE	RMN ou Masse
38		<p>(CDCl₃) : 1,41-3,13 (7H, m) ; 3,16-3,48 (1H, m) ; 4,50-4,88 (1H, m) ; 5,62 (1H, s large) ; 6,99 (1H, s large) ; 7,33-7,77 (8H, m) ; 7,86-8,12 (1H, m).</p>
39		<p>(CDCl₃) : 1,64-2,94 (6H, m) ; 2,94-3,24 (7H, m) ; 3,24-3,43 (1H, m) ; 4,48-4,85 (1H, m) ; 7,31-7,85 (9H, m).</p>
40		<p>(CDCl₃) : 1,27-1,44 (3H, m) ; 1,66-3,11 (11H, m) ; 3,18-3,53 (2H, m) ; 3,53-3,97 (4H, m) ; 4,50-4,84 (1H, m) ; 7,14-7,86 (14H, m).</p>
41		<p>(CDCl₃) : 1,33-3,62 (17H, m) ; 3,69-4,07 (2H, m) ; 4,42-4,89 (2H, m) ; 6,92-7,21 (2H, m) ; 7,33-8,10 (12H, m).</p>

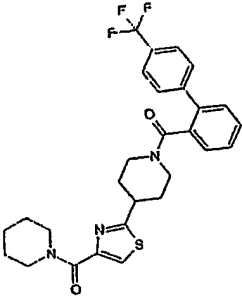
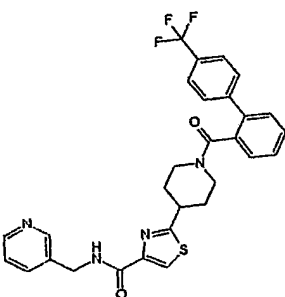
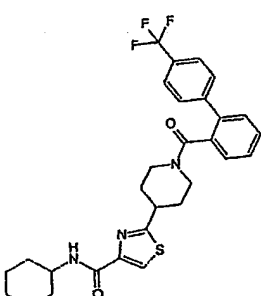
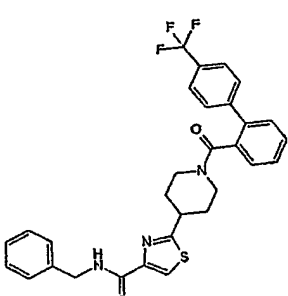
N°	FORMULE	RMN ou Masse
42		(CDCl ₃) : 1,45-2,26 (7H, m) ; 2,26-3,52 (5H, m) ; 4,55-4,96 (1H, m) ; 7,33-7,80 (13H, m) ; 7,88-8,22 (2H, m).
43		(CDCl ₃) : 0,58-3,37 (14H, m) ; 4,195,71 (4H, m) ; 6,92-8,14 (14H, m).
44		

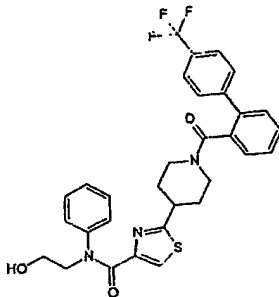
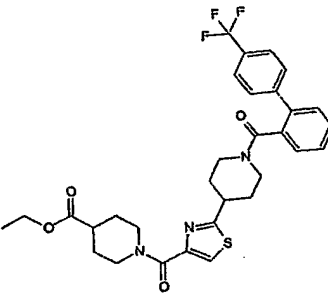
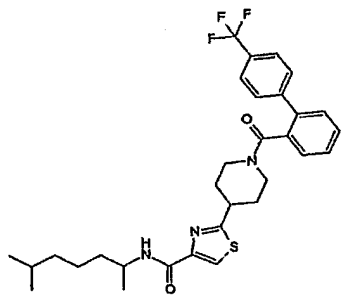
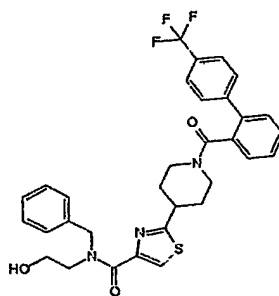
N°	FORMULE	RMN ou Masse
45		
46		
47		

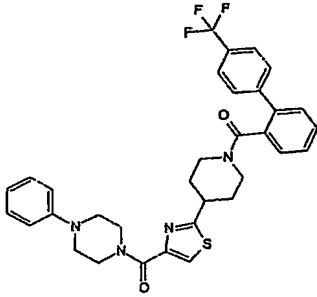
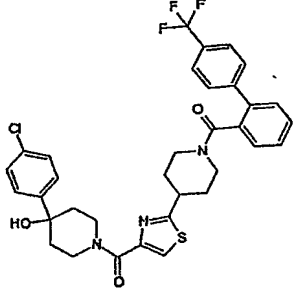
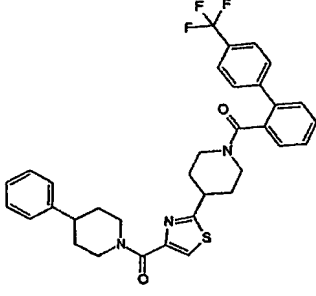
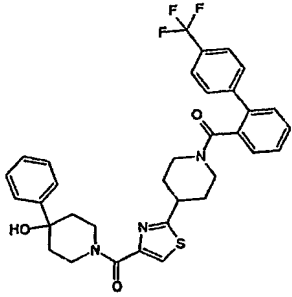
N°	FORMULE	RMN ou Masse
48	 <chem>CCOC(=O)CCC(=O)Nc1ccsc1C2CCN(CC2)C(=O)c3ccccc3-c4ccc(C(F)(F)F)cc4</chem>	
49	 <chem>CCCCCN(C(=O)c1ccsc1C2CCN(CC2)C(=O)c3ccccc3-c4ccc(C(F)(F)F)cc4)c5c6ccccc6OCC5</chem>	
50	 <chem>O=C1NC(=O)N(C1=O)C(=O)c2ccsc2C3CCN(CC3)C(=O)c4ccccc4-c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>	
51	 <chem>OC(=O)C1CCN(C1=O)C(=O)c2ccsc2C3CCN(CC3)C(=O)c4ccccc4-c5ccc(C(F)(F)F)cc5</chem>	

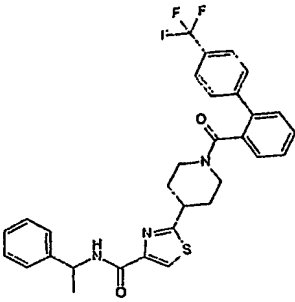
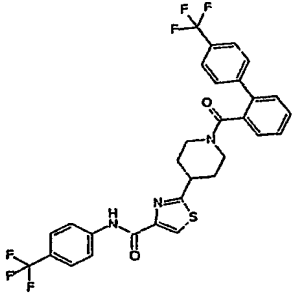
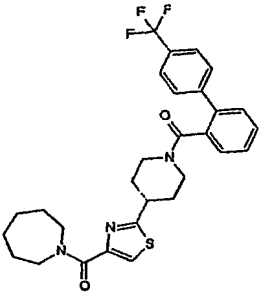
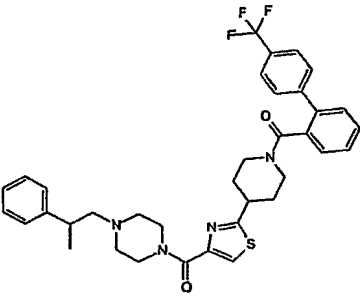
N°	FORMULE	RMN ou Masse
52		
53		
54		
55		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
56	 <chem>CC(=O)NCCc1nc(C2CCN(CC2)C(=O)c3ccc(cc3-c4ccc(cc4)C(F)(F)F)cc5ccccc5)cs1</chem>	
57	 <chem>O=C1Nc2ccnnc2C(=O)N1c3nc(C4CCN(CC4)C(=O)c5ccc(cc5-c6ccc(cc6)C(F)(F)F)cc7ccccc7)cs3</chem>	
58	 <chem>CN1C=NC2=C1C(=O)N2c3nc(C4CCN(CC4)C(=O)c5ccc(cc5-c6ccc(cc6)C(F)(F)F)cc7ccccc7)cs3</chem>	
59	 <chem>C1CCN1C(=O)c2nc(C3CCN(CC3)C(=O)c4ccc(cc4-c5ccc(cc5)C(F)(F)F)cc6ccccc6)cs2</chem>	

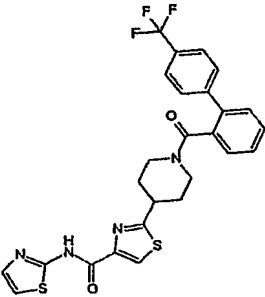
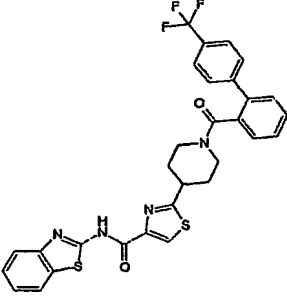
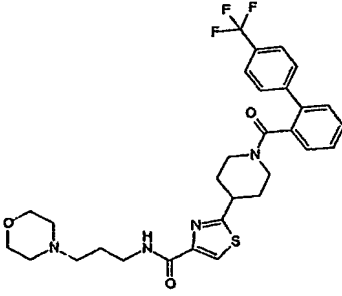
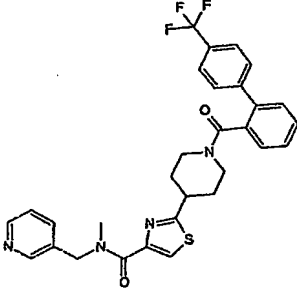
N°	FORMULE	RMN ou Masse
60		
61		
62		
63		

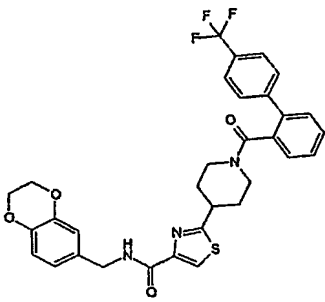
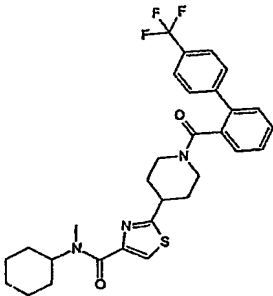
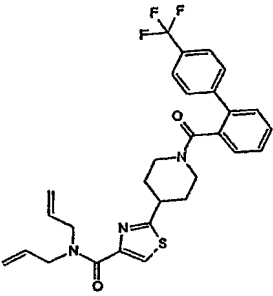
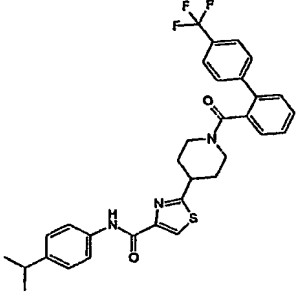
N°	FORMULE	RMN ou Masse
68		
69		
70		
71		

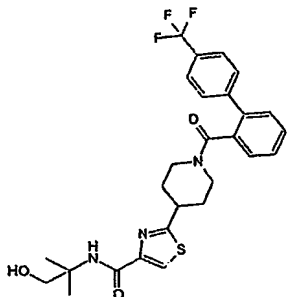
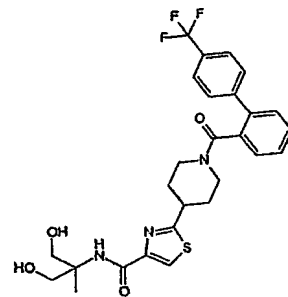
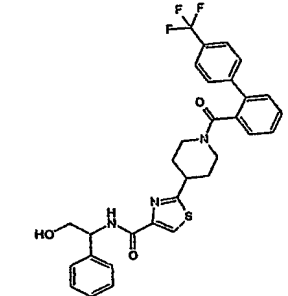
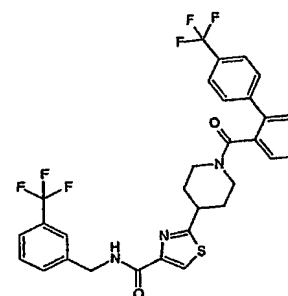
N°	FORMULE	RMN ou Masse
72		
73		
74		
75		

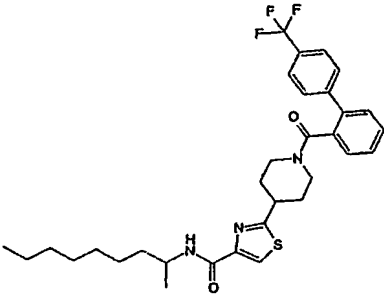
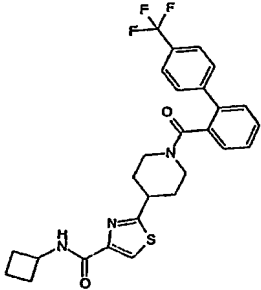
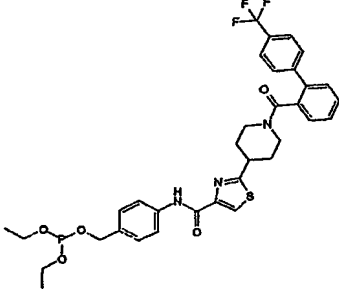
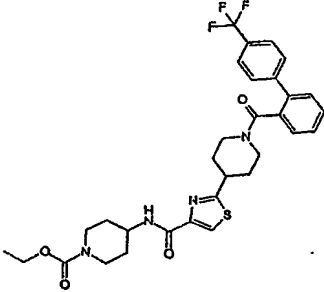
N°	FORMULE	RMN ou Masse
76		
77		
78		
79		

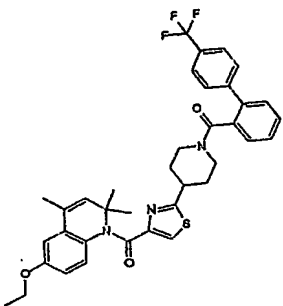
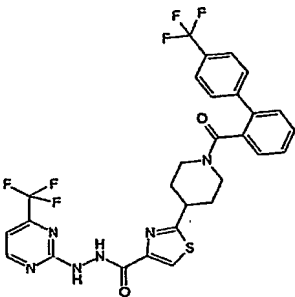
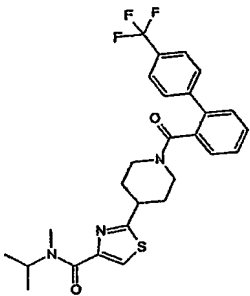
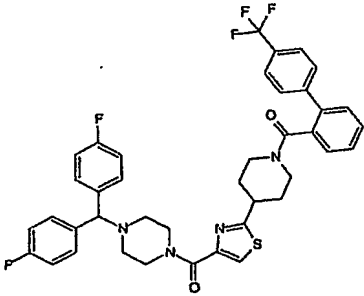


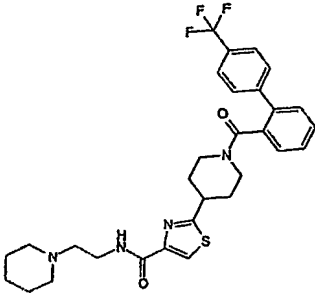
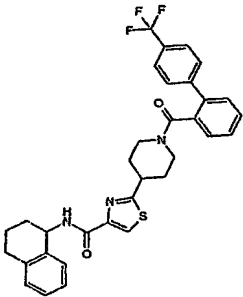
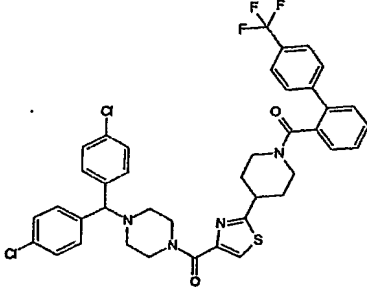
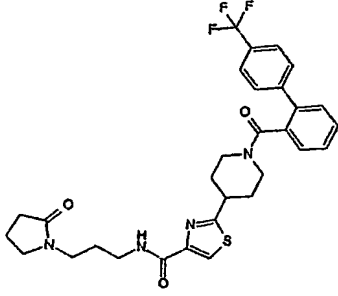
N°	FORMULE	RMN ou Masse
80		
81		
82		
83		

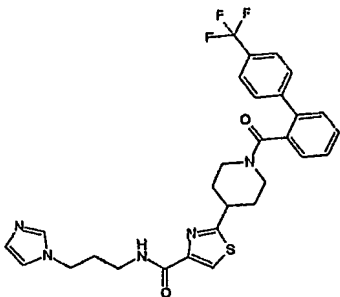
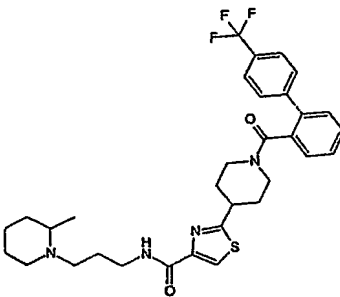
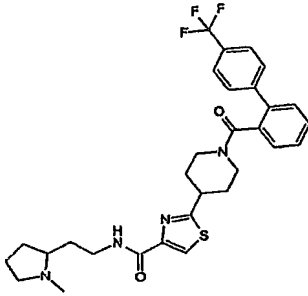
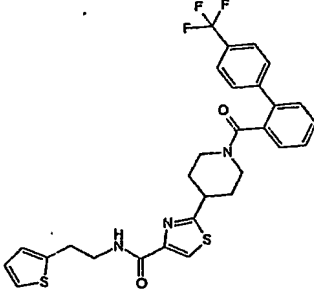
N°	FORMULE	RMN ou Masse
88		
89		
90		
91		

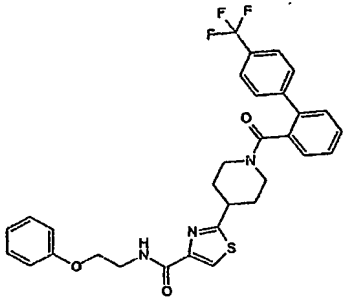
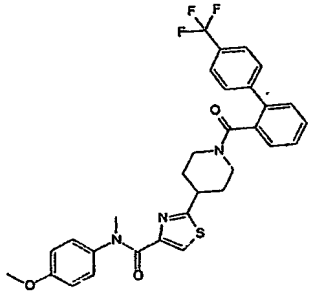
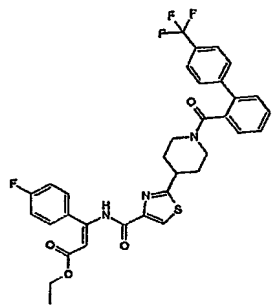
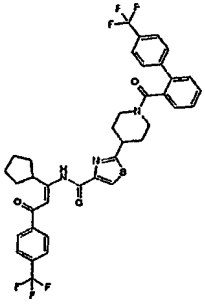
N°	FORMULE	RMN ou Masse
92		
93		
94		
95		

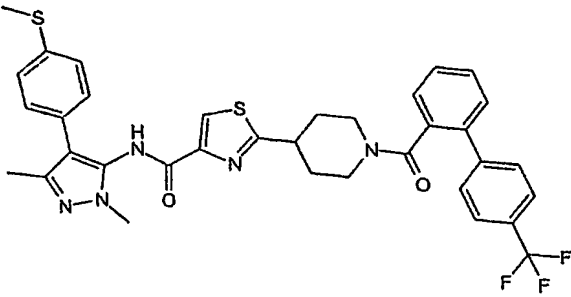
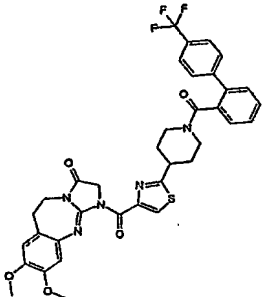
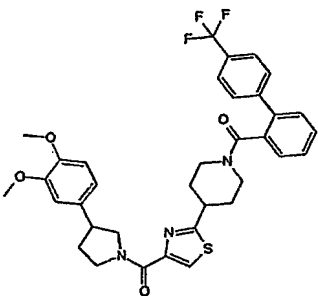
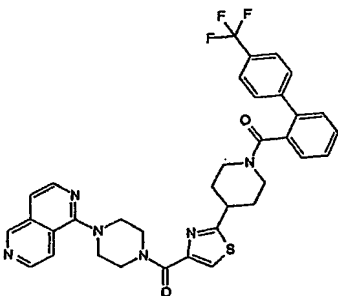
N°	FORMULE	RMN ou Masse
96		
97		
98		
99		

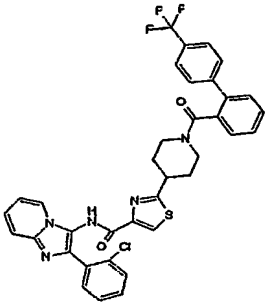
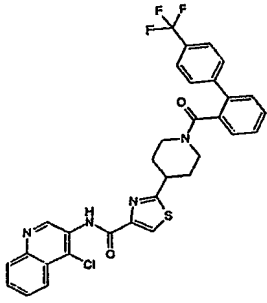
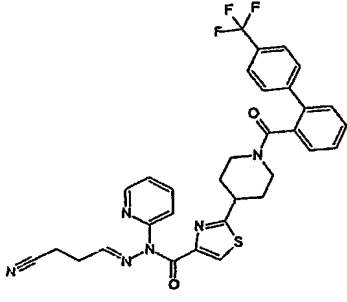
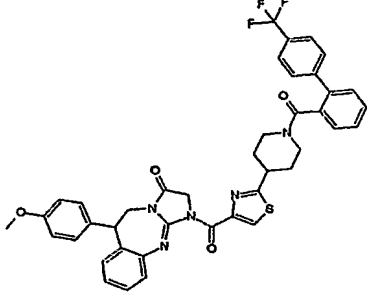
N°	FORMULE	RMN ou Masse
100		
101		
102		
103		

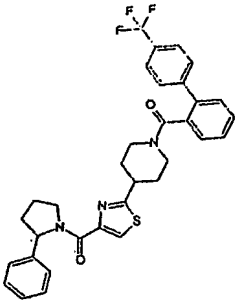
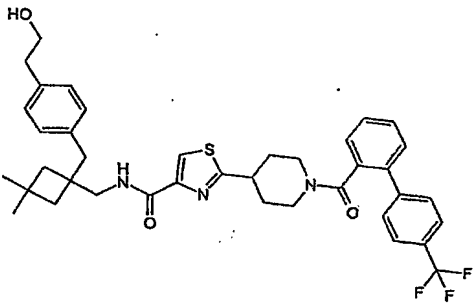
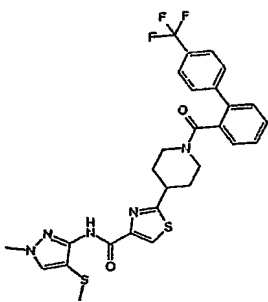
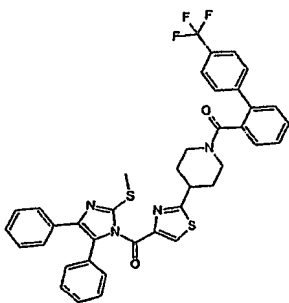
N°	FORMULE	RMN ou Masse
104		
105		
106		
107		

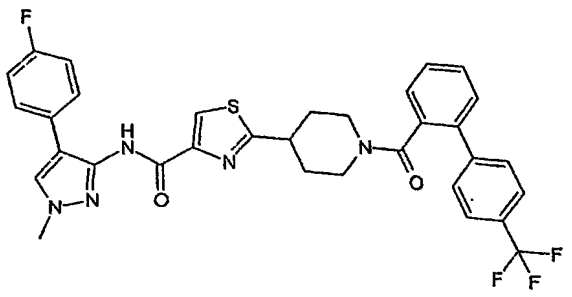
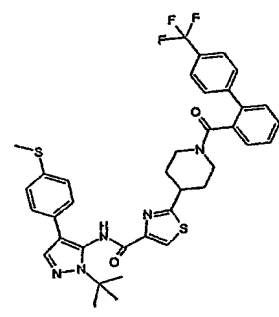
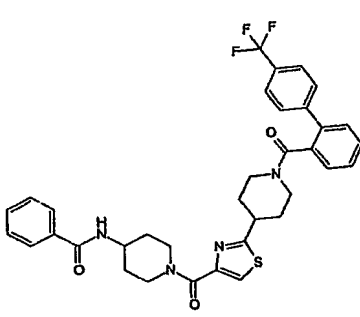
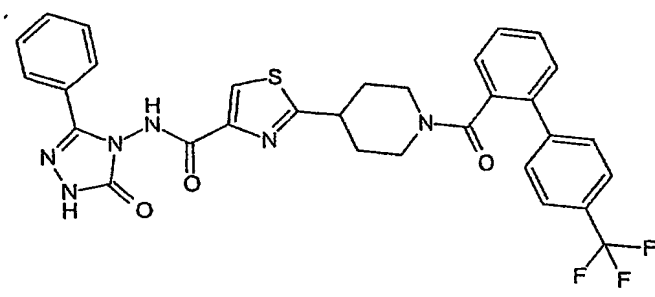
N°	FORMULE	RMN ou Masse
108		
109		
110		
111		

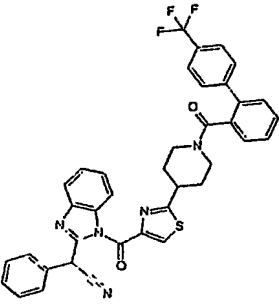
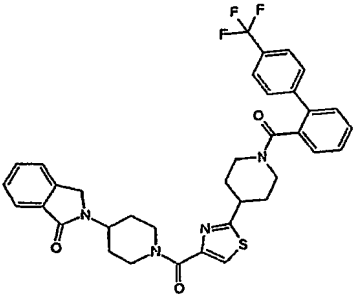
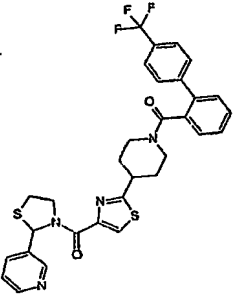
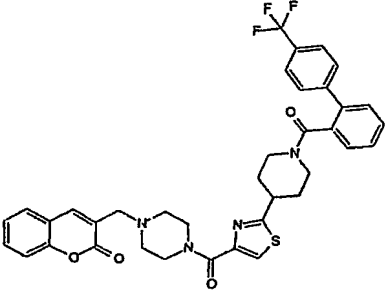
N°	FORMULE	RMN ou Masse
112		
113		
114		
115		

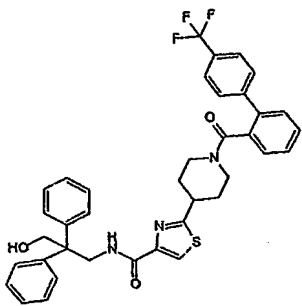
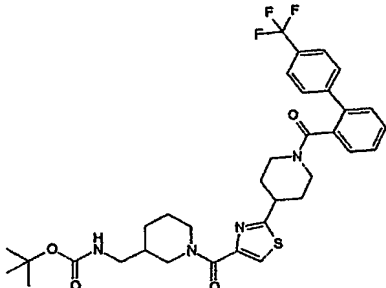
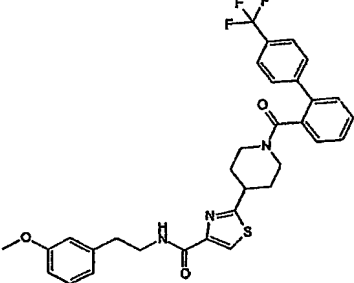
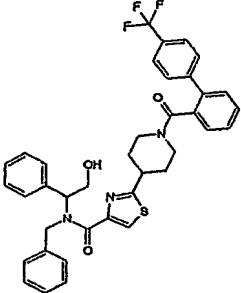
N°	FORMULE	RMN ou Masse
116		
117		
118		
119		

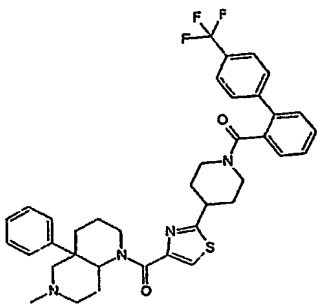
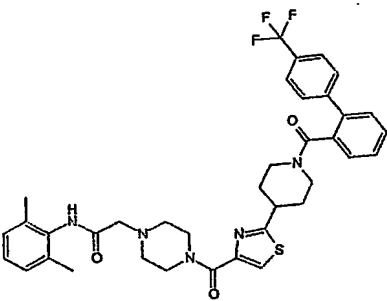
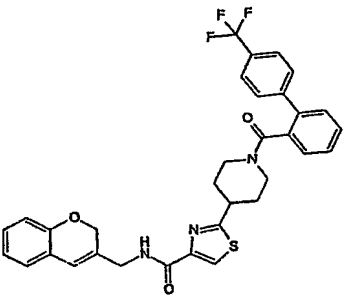
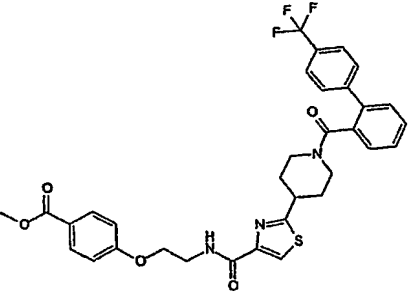
N°	FORMULE	RMN ou Masse
120		
121		
122		
123		

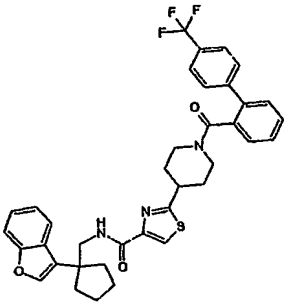
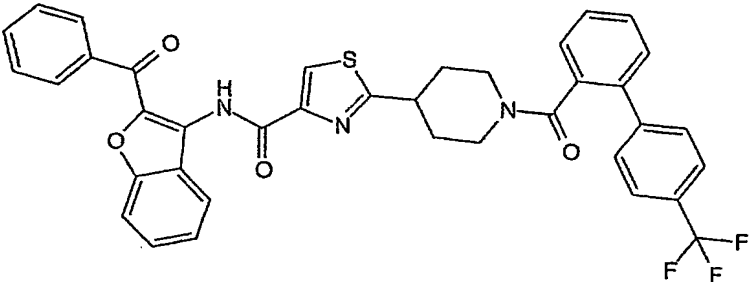
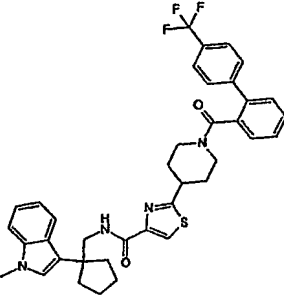
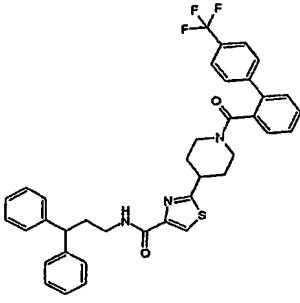
N°	FORMULE	RMN ou Masse
124		
125		
126		
127		

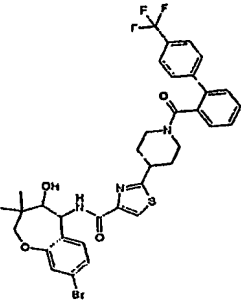
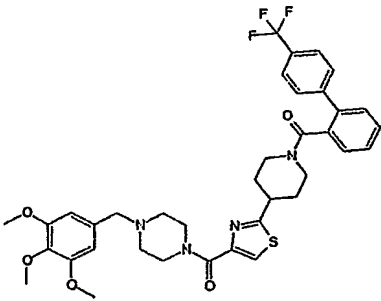
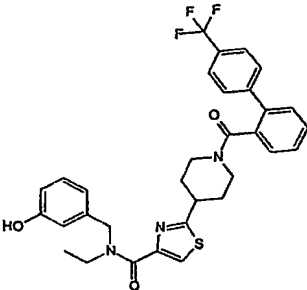
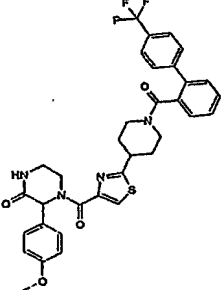
N°	FORMULE	RMN ou Masse
128		
129		
130		
131		

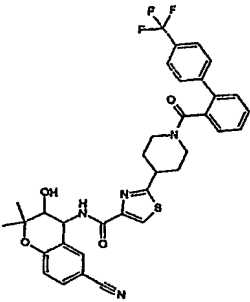
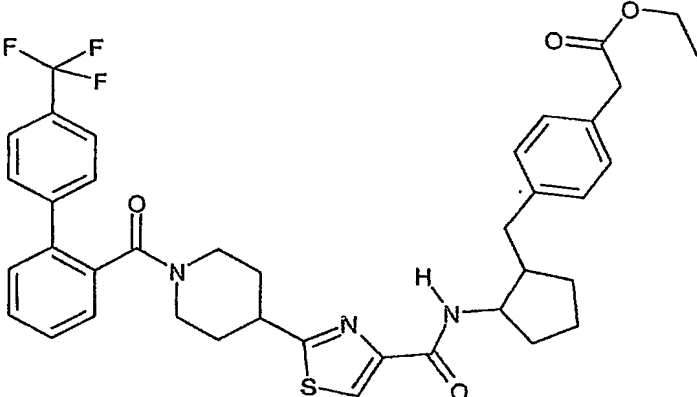
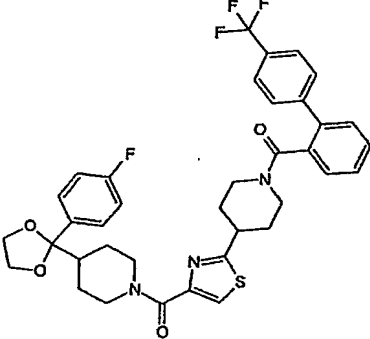
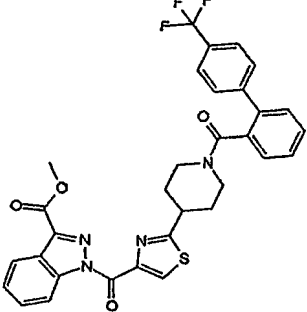
N°	FORMULE	RMN ou Masse
132		
133		
134		
135		

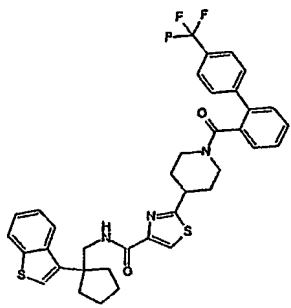
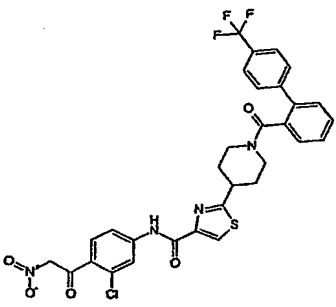
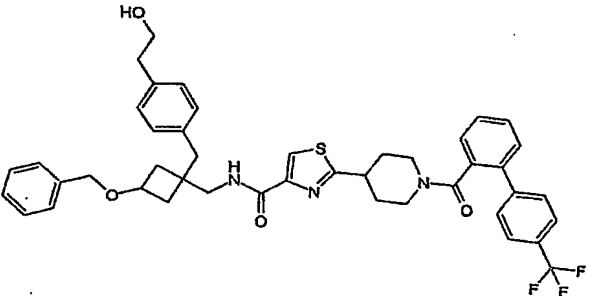
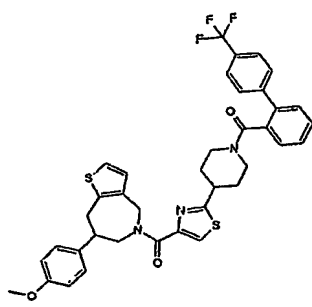
N°	FORMULE	RMN ou Masse
136		
137		
138		
139		

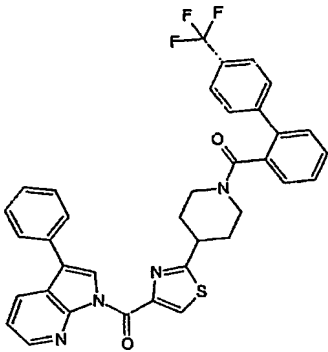
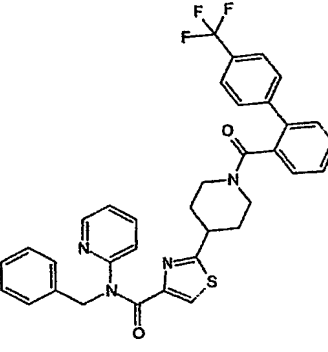
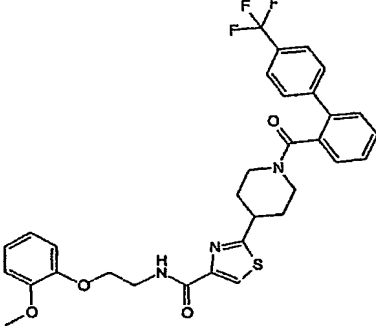
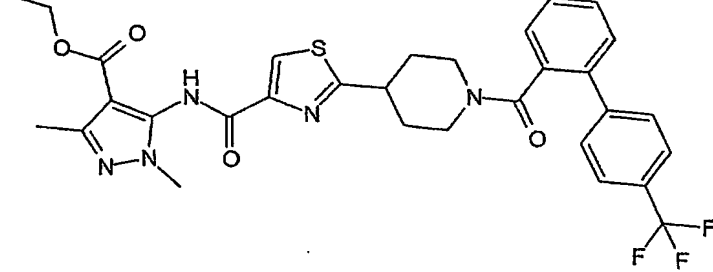
N°	FORMULE	RMN ou Masse
140		
141		
142		
143		

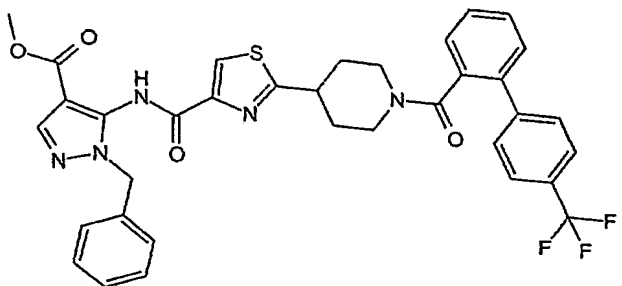
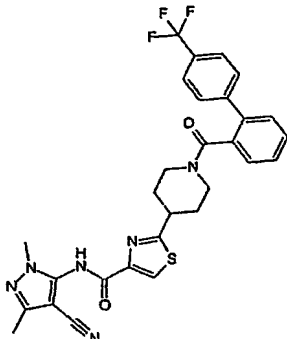
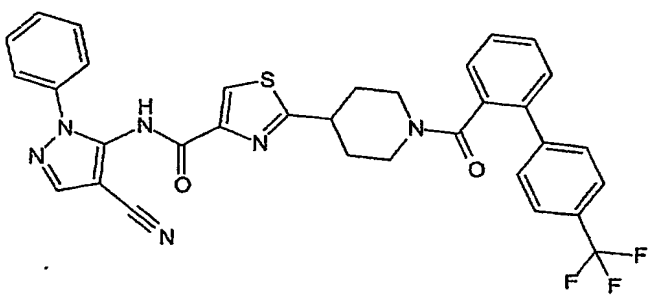
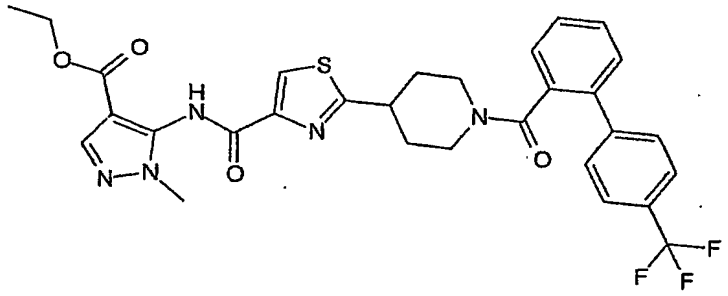
N°	FORMULE	RMN ou Masse
144		
145		
146		
147		

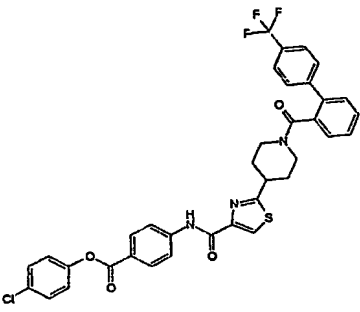
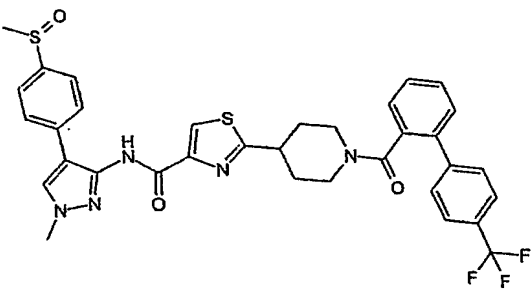
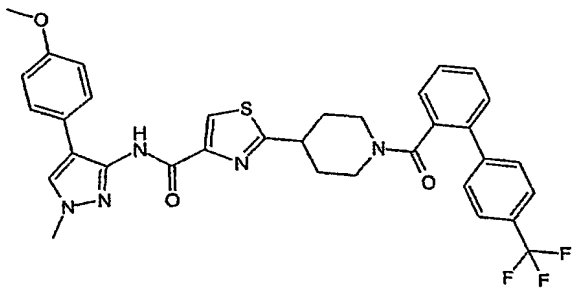
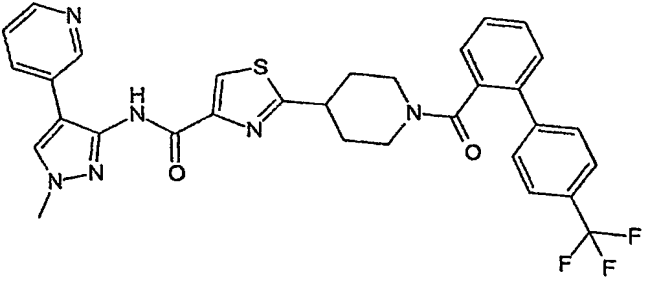
N°	FORMULE	RMN ou Masse
148		
149		
150		
151		

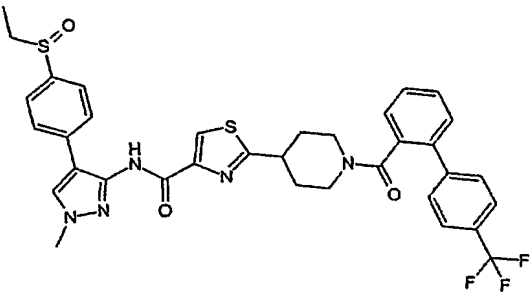
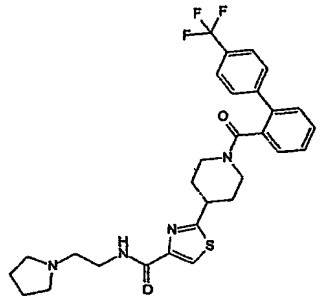
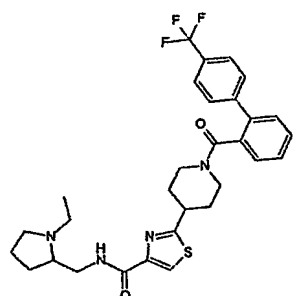
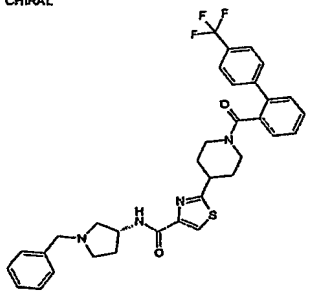
N°	FORMULE	RMN ou Masse
152		
153		
154		
155		

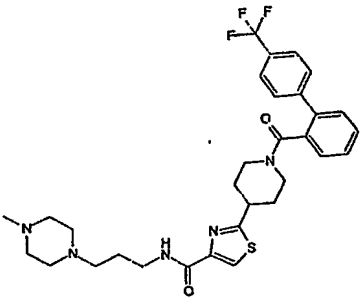
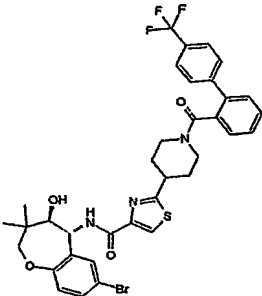
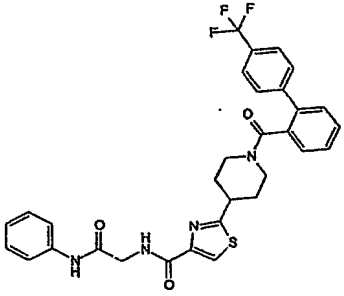
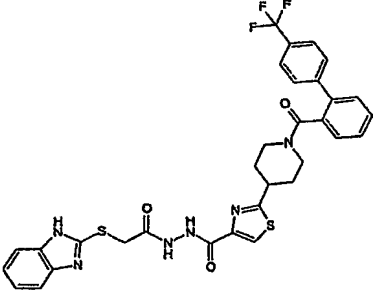
N°	FORMULE	RMN ou Masse
156		
157		
158		
159		

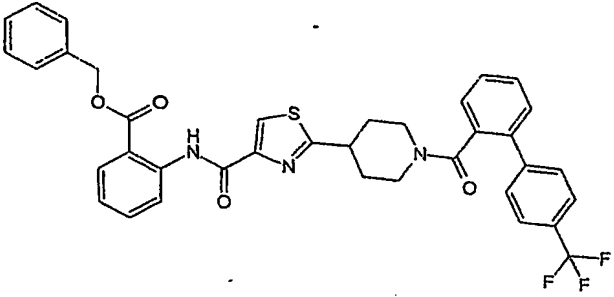
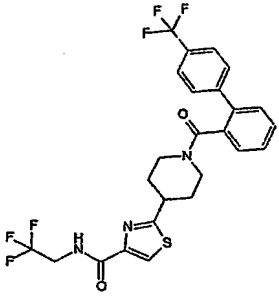
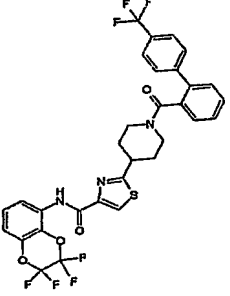
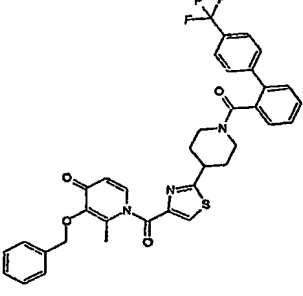
N°	FORMULE	RMN ou Masse
160		
161		
162		
163		

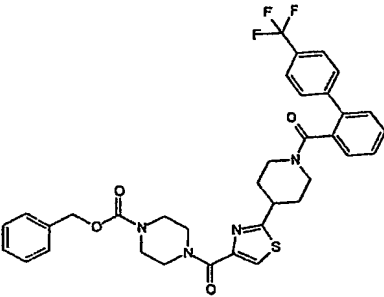
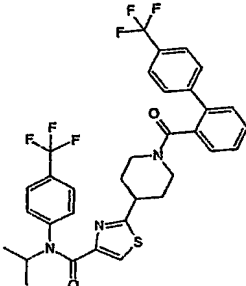
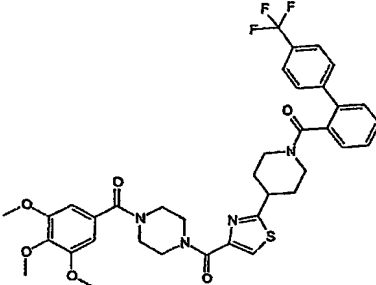
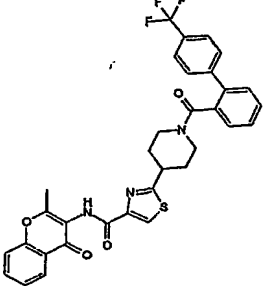
N°	FORMULE	RMN ou Masse
164		
165		
166		
167		

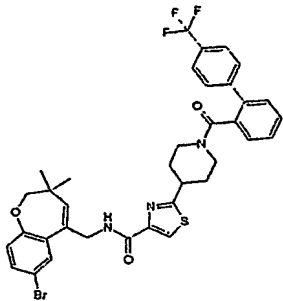
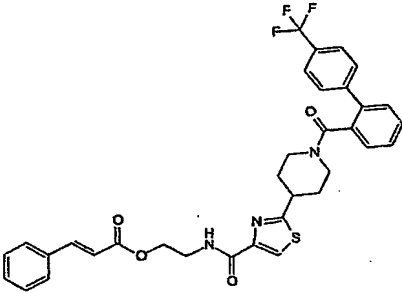
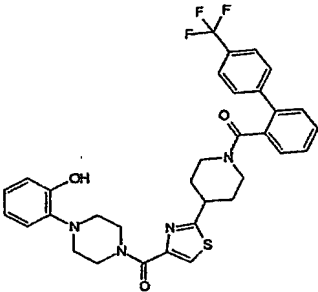
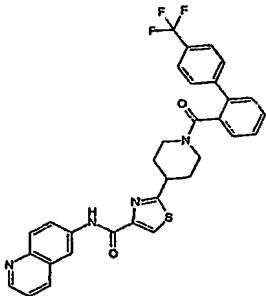
N°	FORMULE	RMN ou Masse
168		
169		
170		
171		

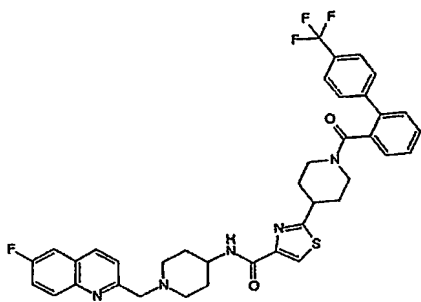
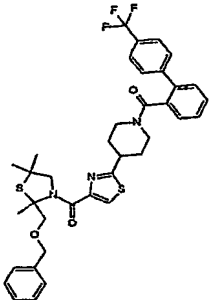
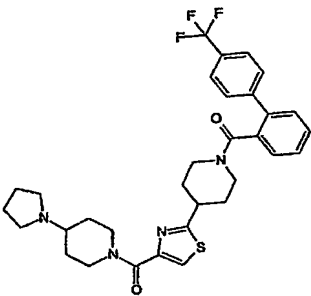
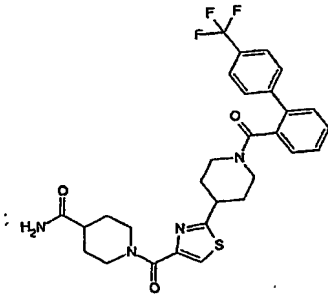
N°	FORMULE	RMN ou Masse
172		
173		
174		
175	<p>CHIRAL</p> 	

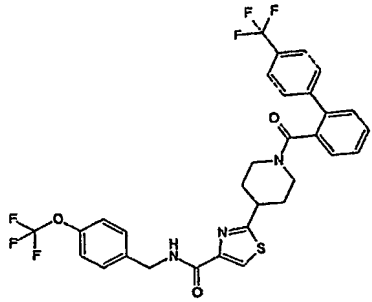
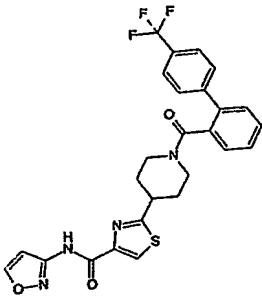
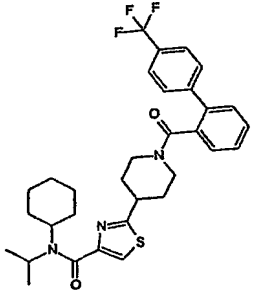
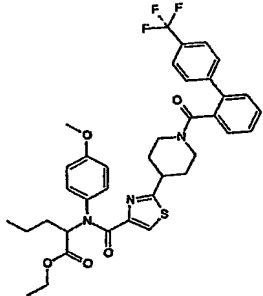
N°	FORMULE	RMN ou Masse
176		
177		
178		
179		

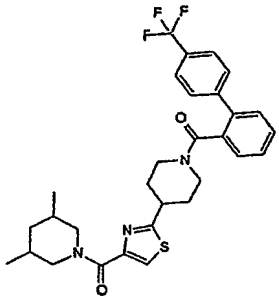
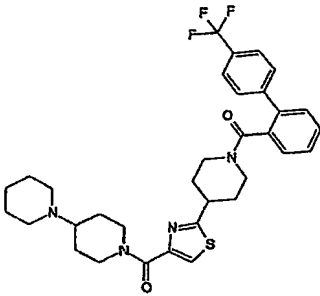
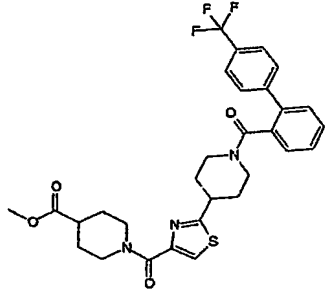
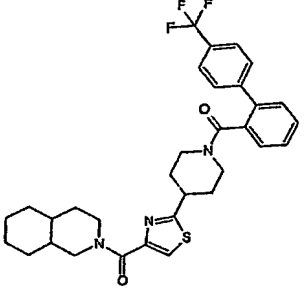
N°	FORMULE	RMN ou Masse
180		
181		
182		
183		

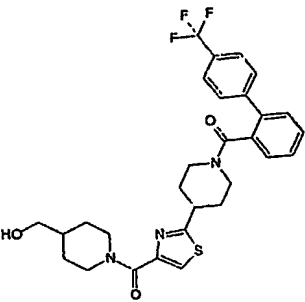
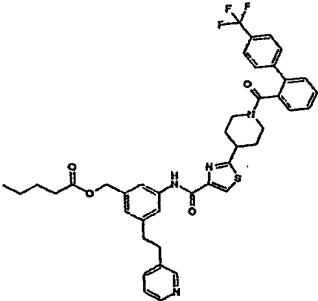
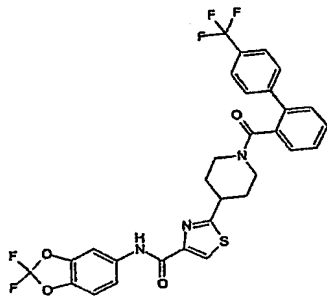
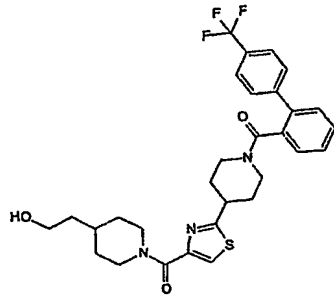
N°	FORMULE	RMN ou Masse
184		
185		
186		
187		

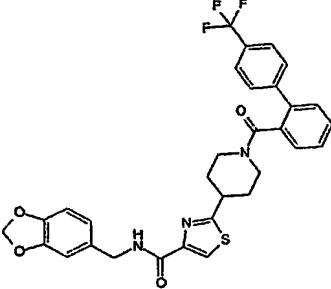
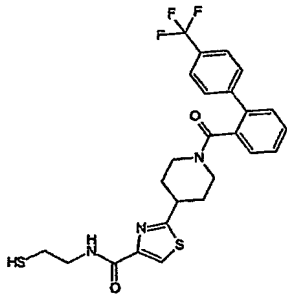
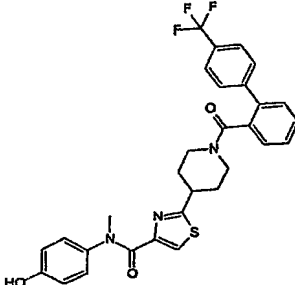
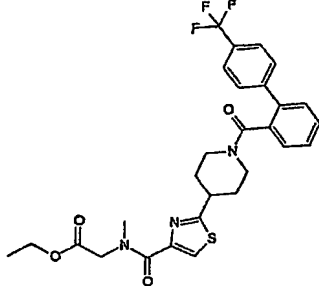
N°	FORMULE	RMN ou Masse
188		
189		
190		
191		

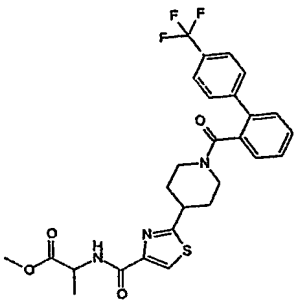
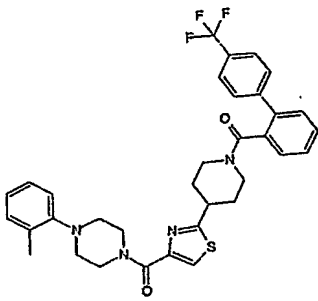
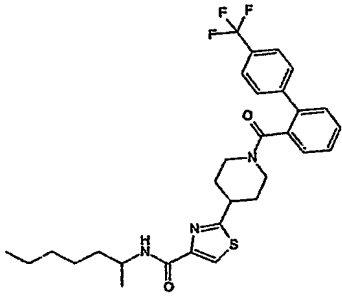
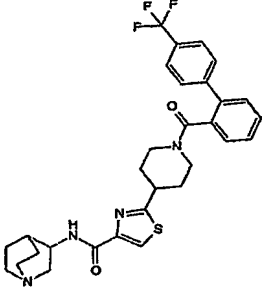
N°	FORMULE	RMN ou Masse
192		
193		
194		
195		

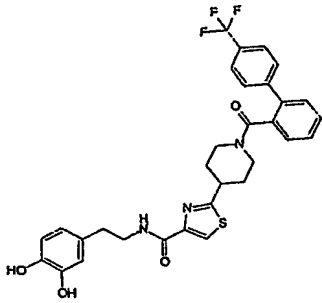
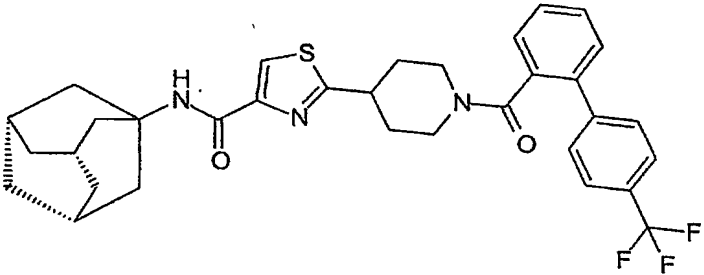
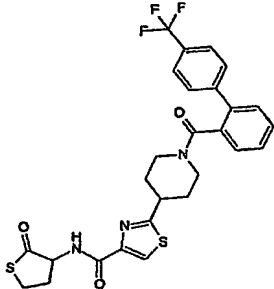
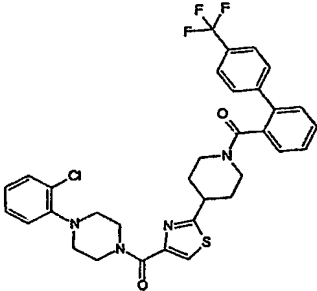
N°	FORMULE	RMN ou Masse
196		
197		
198		
199		

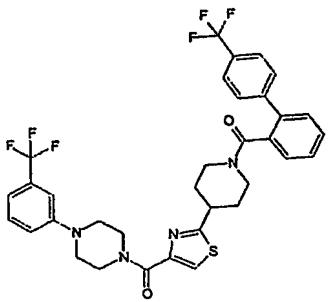
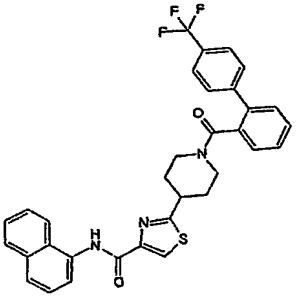
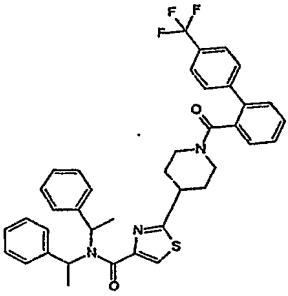
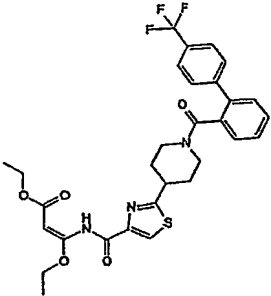
N°	FORMULE	RMN ou Masse
200		
201		
202		
203		

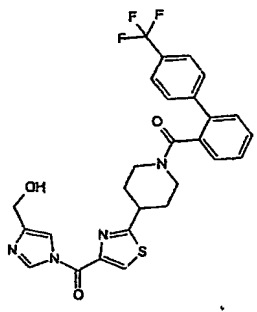
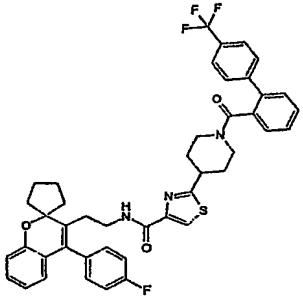
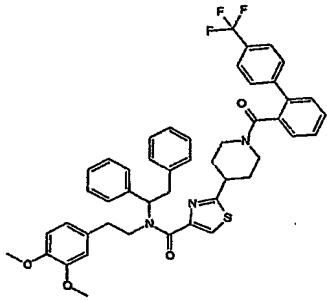
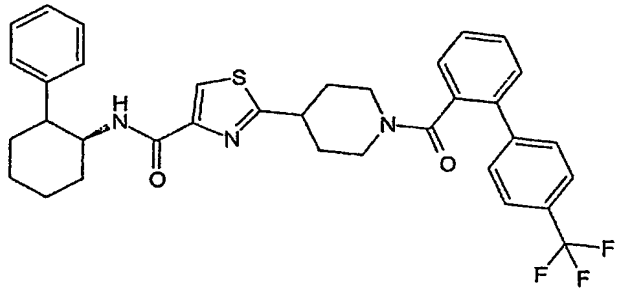
N°	FORMULE	RMN ou Masse
204		
205		
206		
207		

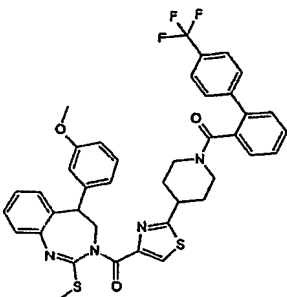
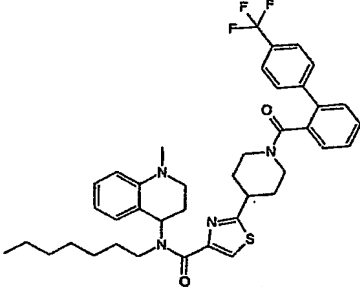
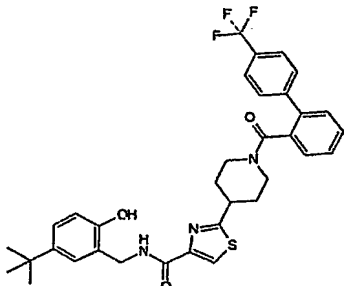
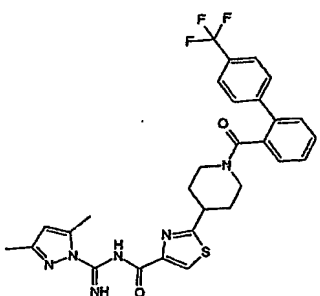
N°	FORMULE	RMN ou Masse
208	 <chem>COc1ccc2c(c1)OCO2CCNC(=O)c1nc(s1)C2CCN(CC2)C(=O)c3ccccc3-c4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>	
209	 <chem>SCCCNC(=O)c1nc(s1)C2CCN(CC2)C(=O)c3ccccc3-c4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>	
210	 <chem>OC1=CC=C(C=C1)NC(=O)c2nc(s2)C3CCN(CC3)C(=O)c4ccccc4-c5ccc(cc5)C(F)(F)F</chem>	
211	 <chem>CCOC(=O)CCNC(=O)c1nc(s1)C2CCN(CC2)C(=O)c3ccccc3-c4ccc(cc4)C(F)(F)F</chem>	

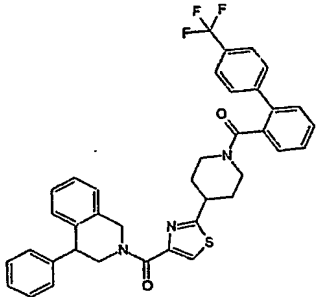
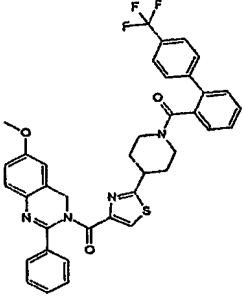
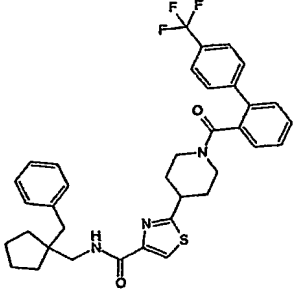
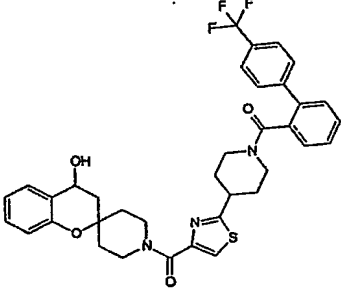
N°	FORMULE	RMN ou Masse
212		
213		
214		
215		

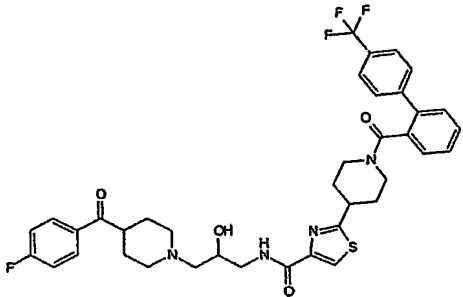
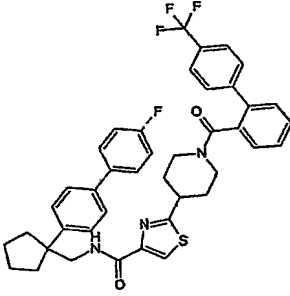
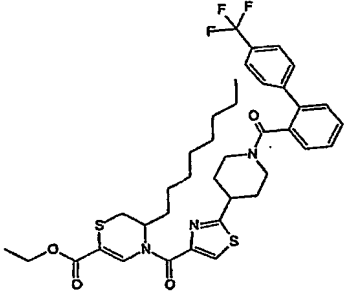
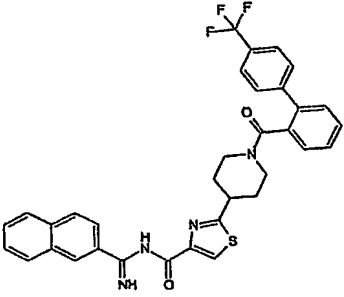
N°	FORMULE	RMN ou Masse
216		
217		
218		
219		

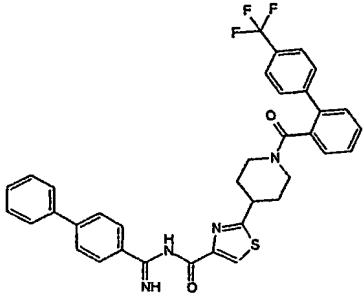
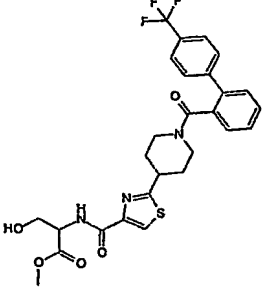
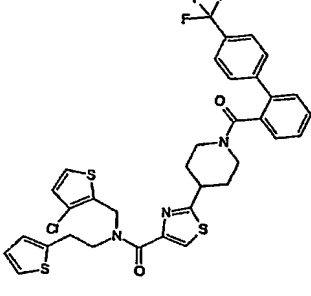
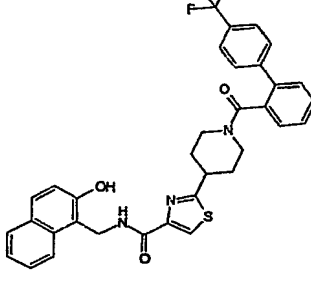
N°	FORMULE	RMN ou Masse
220		
221		
222		
223		

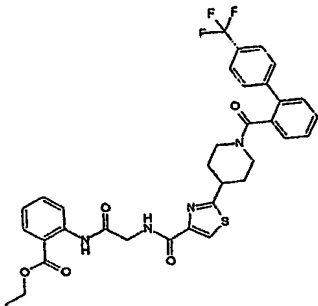
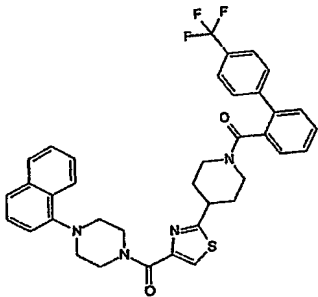
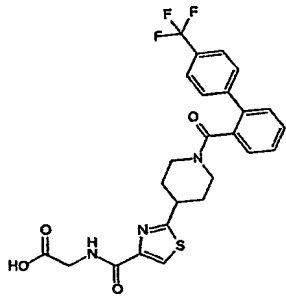
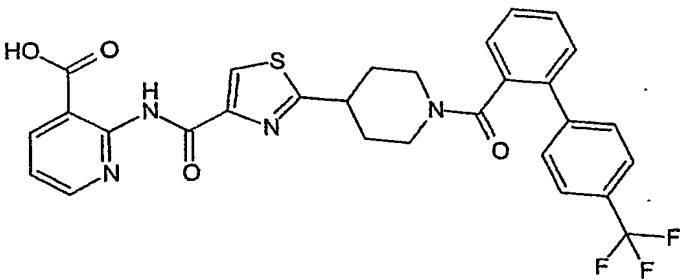
N°	FORMULE	RMN ou Masse
224		
225		
226		
227		

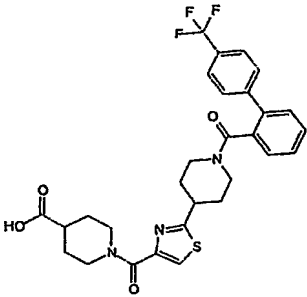
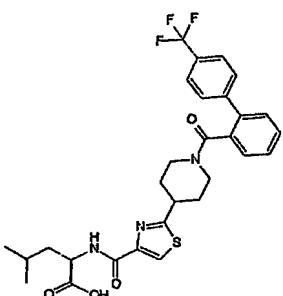
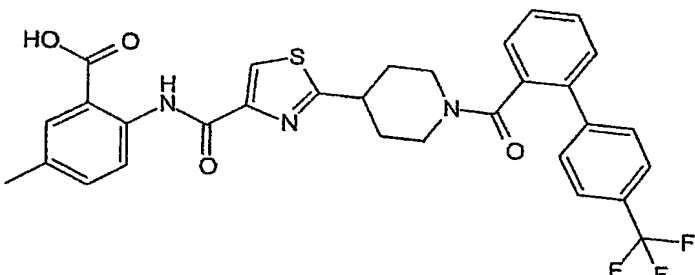
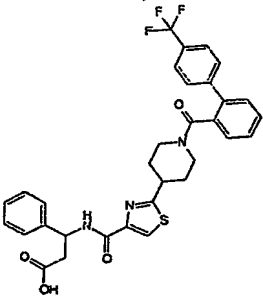
N°	FORMULE	RMN ou Masse
228		
229		
230		
231		

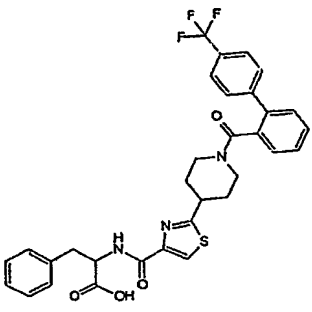
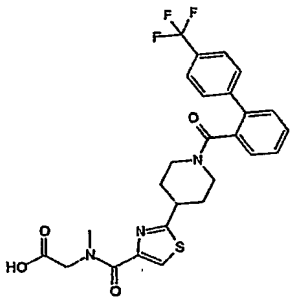
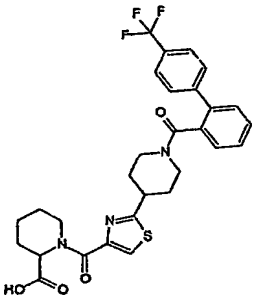
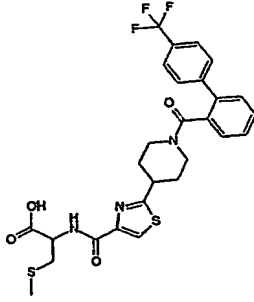
N°	FORMULE	RMN ou Masse
232		
233		
234		
235		

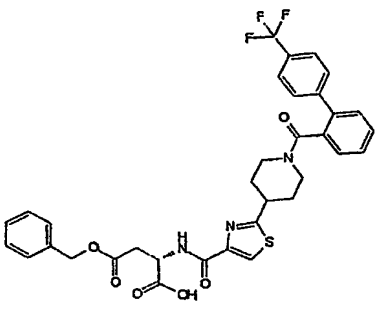
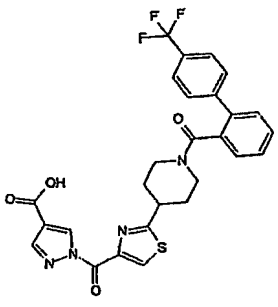
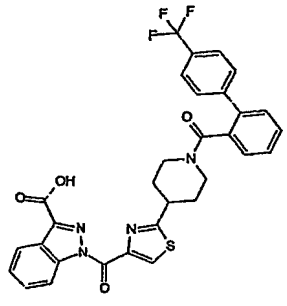
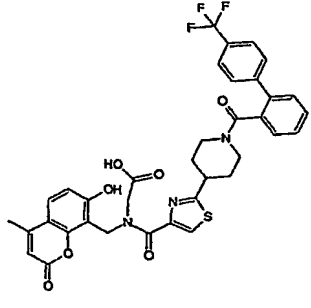
N°	FORMULE	RMN ou Masse
236		
237		
238		
239		

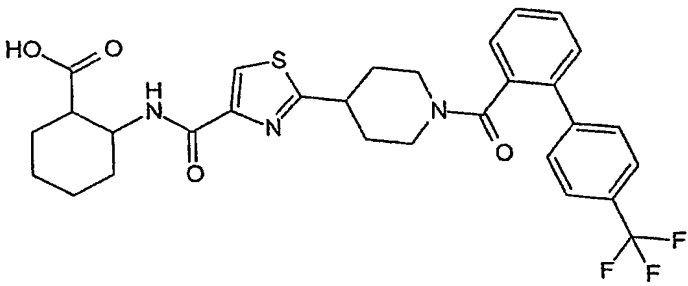
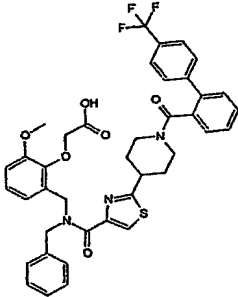
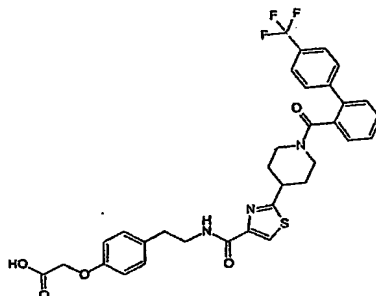
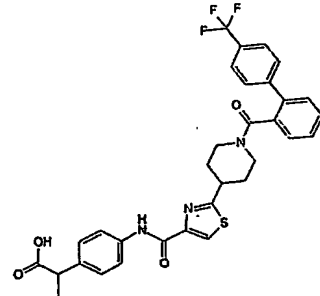
N°	FORMULE	RMN ou Masse
240		
241		
242		
243		

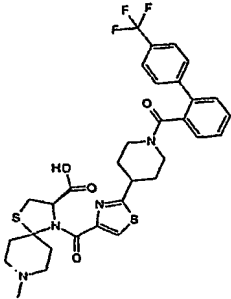
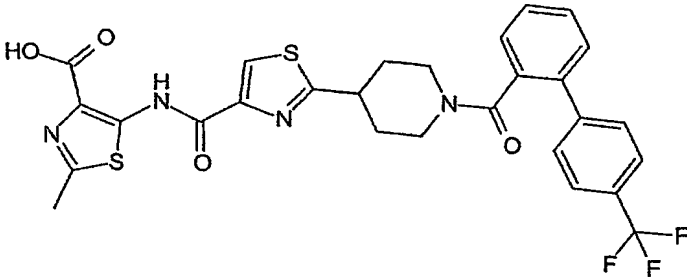
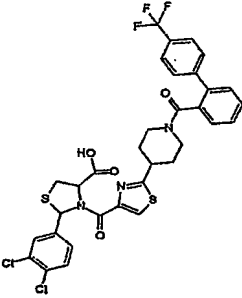
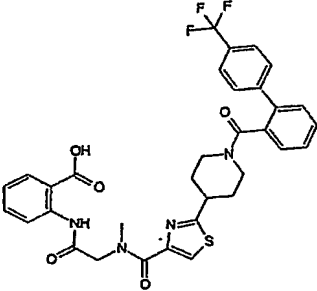
N°	FORMULE	RMN ou Masse
244		
245		
246		
247		

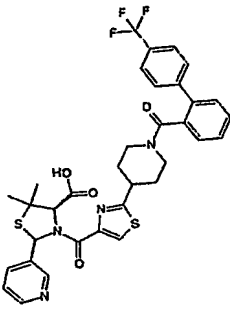
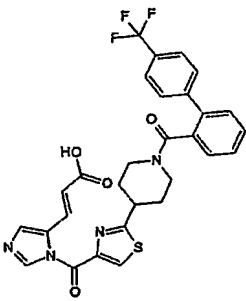
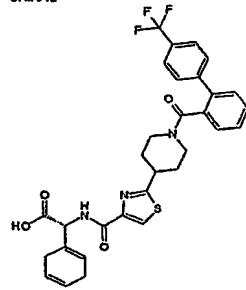
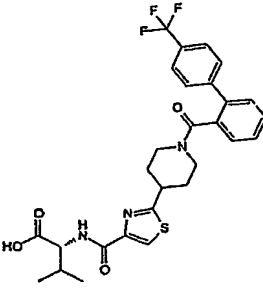
N°	FORMULE	RMN ou Masse
248		
249		
250		
251		

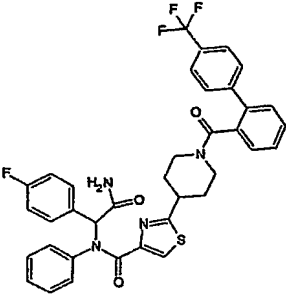
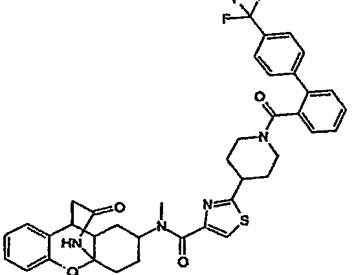
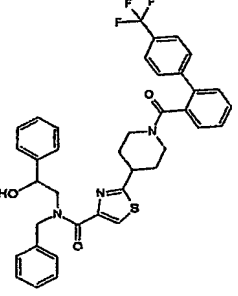
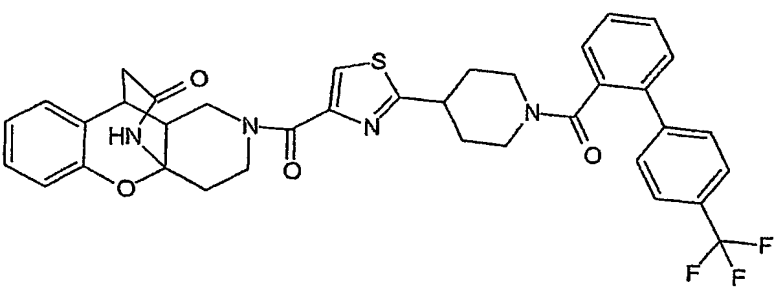
N°	FORMULE	RMN ou Masse
252		
253		
254		
255		

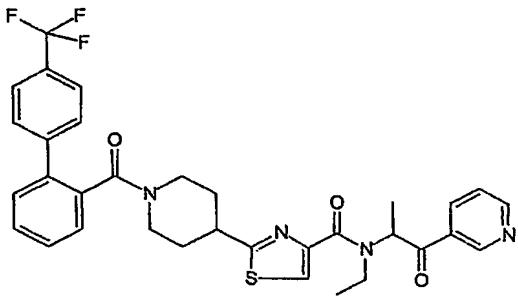
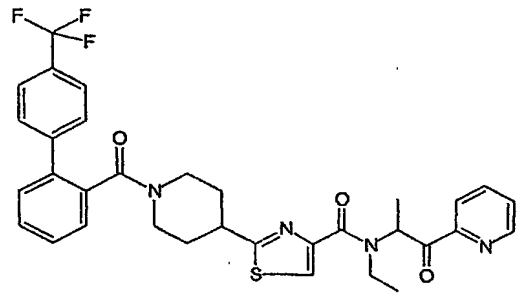
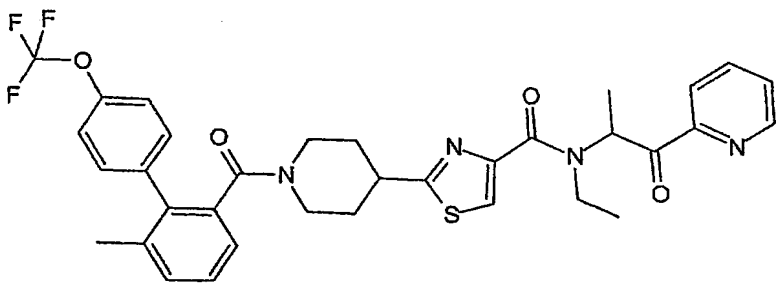
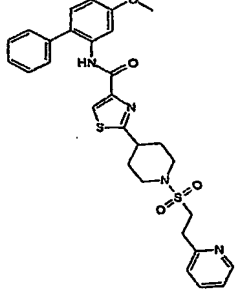
N°	FORMULE	RMN ou Masse
256		
257		
258		
259		

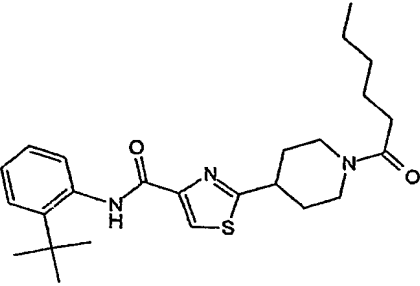
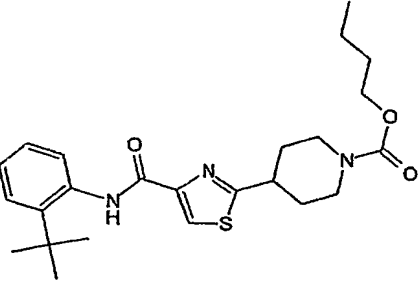
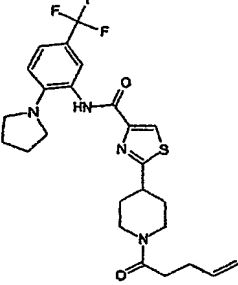
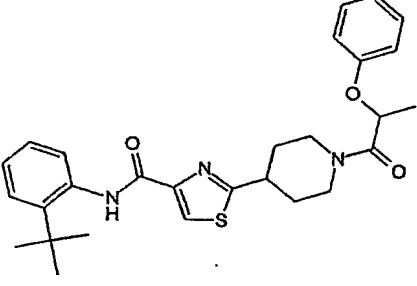
N°	FORMULE	RMN ou Masse
260		
261		
262		
263		

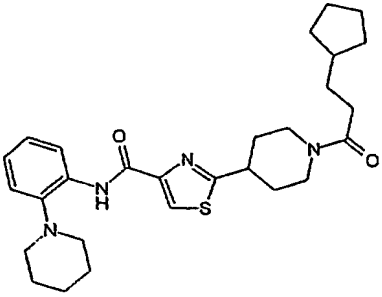
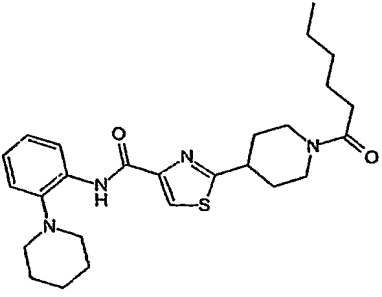
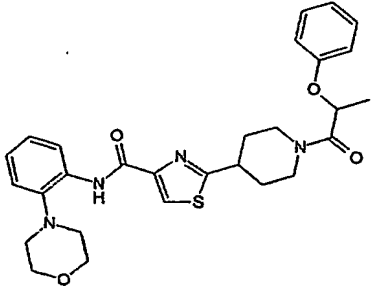
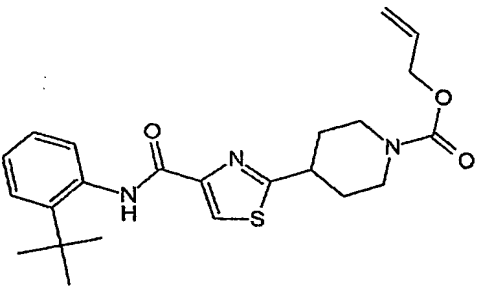
N°	FORMULE	RMN ou Masse
264		
265		
266		
267		

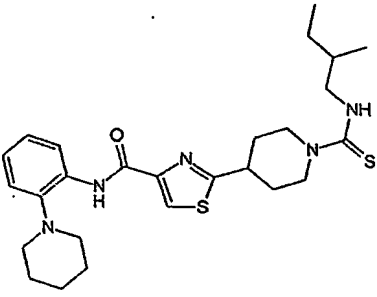
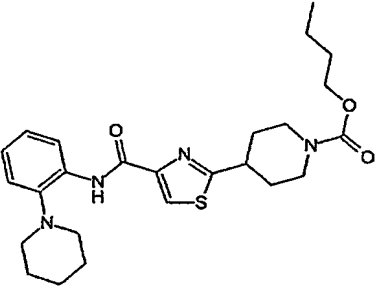
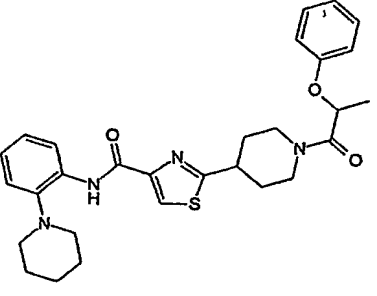
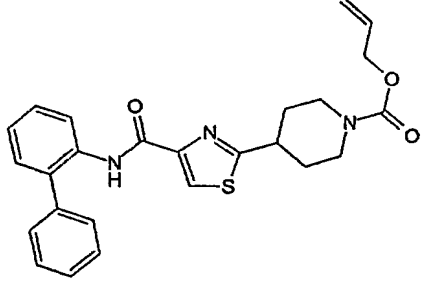
N°	FORMULE	RMN ou Masse
268		
269		
270	<p>CHIRAL</p> 	
271	<p>CHIRAL</p> 	

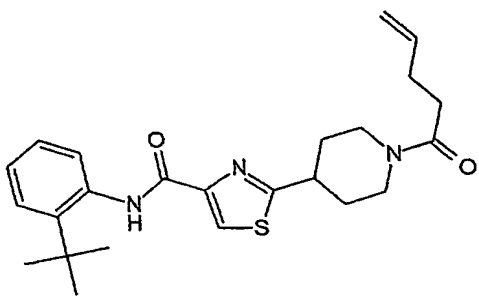
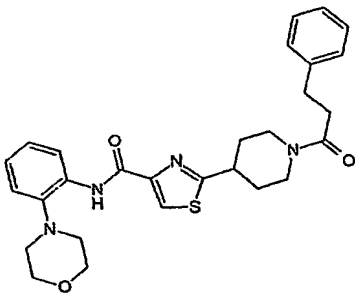
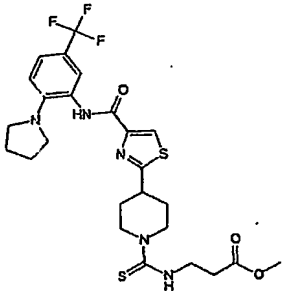
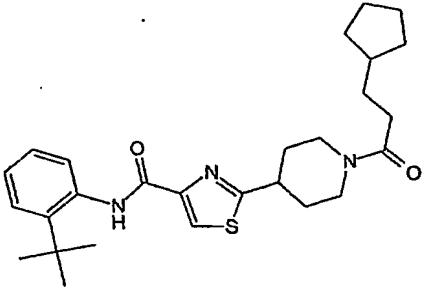
N°	FORMULE	RMN ou Masse
272		
273		
274		
275		

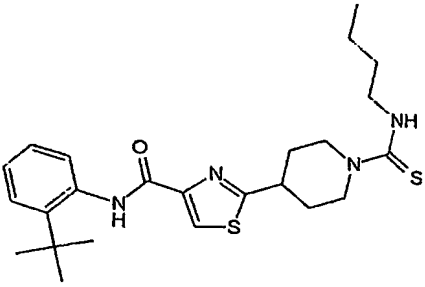
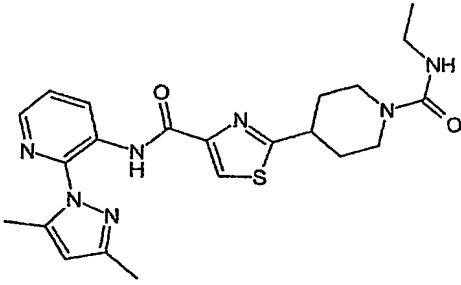
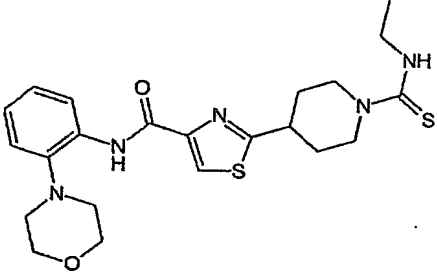
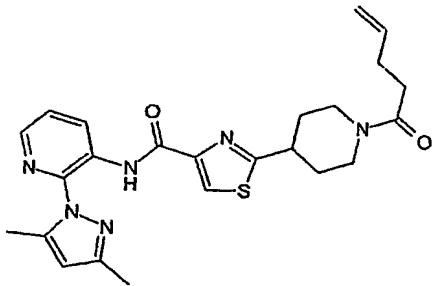
N°	FORMULE	RMN ou Masse
276		
277		<p>(CDCl₃) : 0,67-4,91 (16H, m) ; 5,17-5,46 (1H, m) ; 6,04-6,46 (1H, m) ; 7,01-8,67 (13H, m).</p>
278		<p>(CDCl₃) : 1,13-4,69 (19H, m) ; 5,18-5,47 (1H, m) ; 6,17-6,47 (1H, m) ; 7,00-8,65 (12H, m).</p>
279		

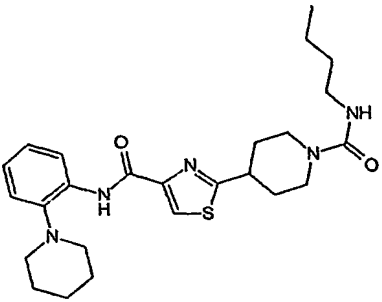
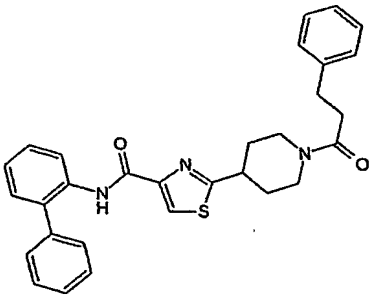
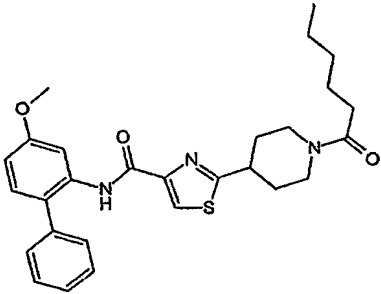
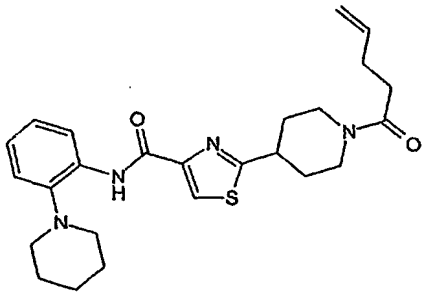
N°	FORMULE	RMN ou Masse
280		
281		
282		
283		

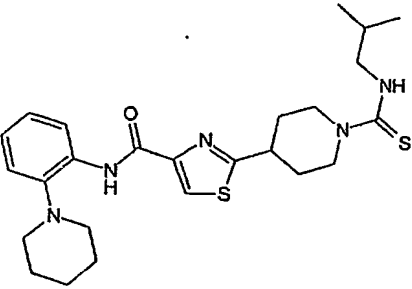
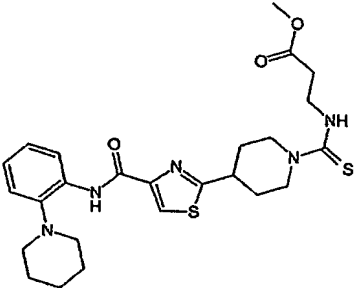
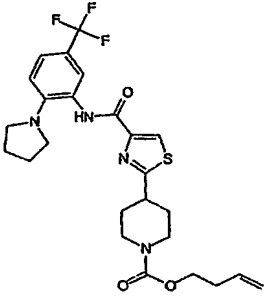
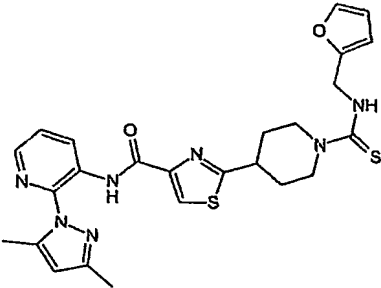
N°	FORMULE	RMN ou Masse
284		
285		
286		
287		

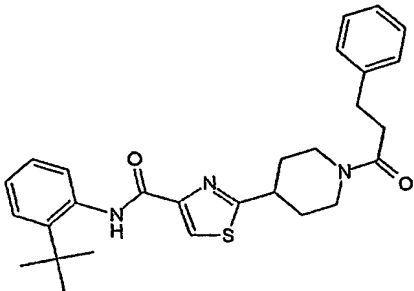
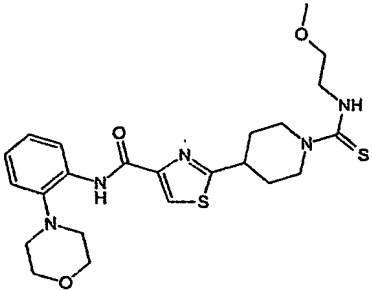
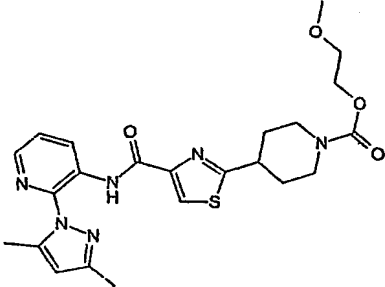
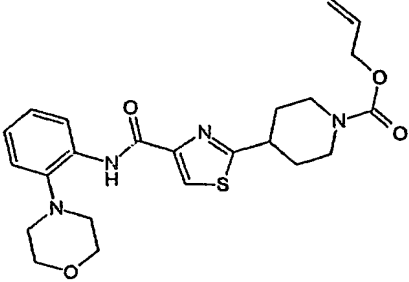
N°	FORMULE	RMN ou Masse
288	 <chem>CC(C)CCNC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c5ncc(s5)c6ccccc6N7CCCCC7</chem>	
289	 <chem>CCOC(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c5ncc(s5)c6ccccc6N7CCCCC7</chem>	
290	 <chem>CC(OC1=CC=CC=C1)C(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c5ncc(s5)c6ccccc6N7CCCCC7</chem>	
291	 <chem>C=CCOC(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c5ncc(s5)c6ccccc6N7CCCCC7</chem>	

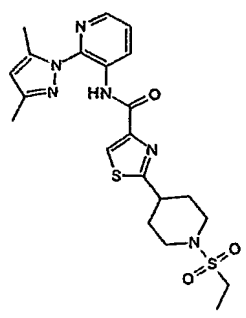
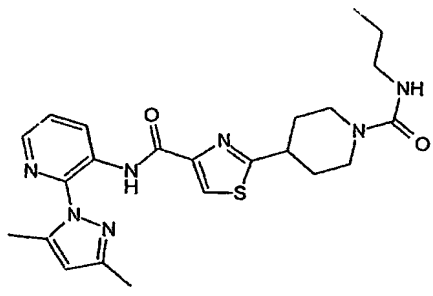
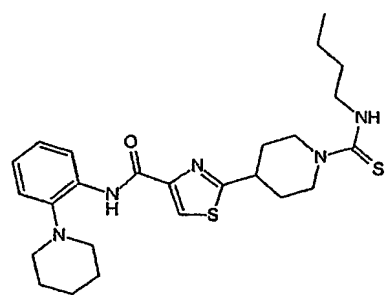
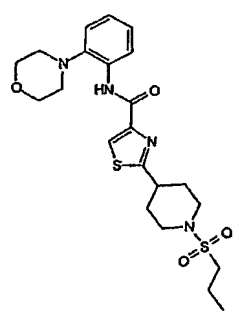
N°	FORMULE	RMN ou Masse
292		
293		
294		
295		

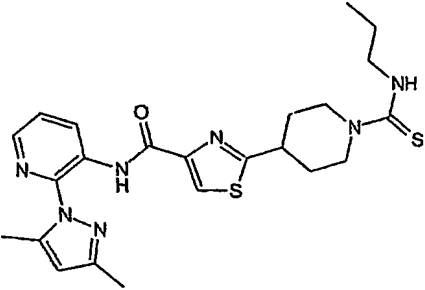
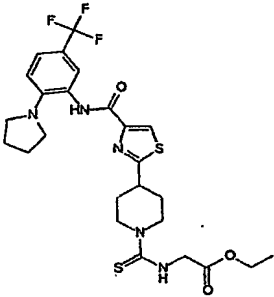
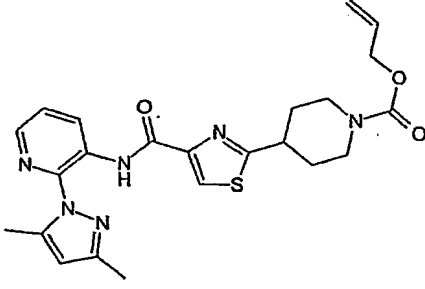
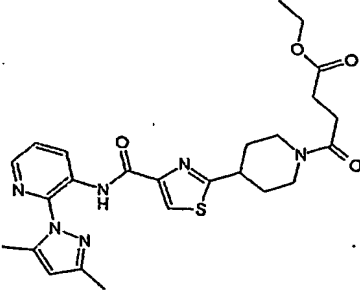
N°	FORMULE	RMN ou Masse
296		
297		
298		
299		

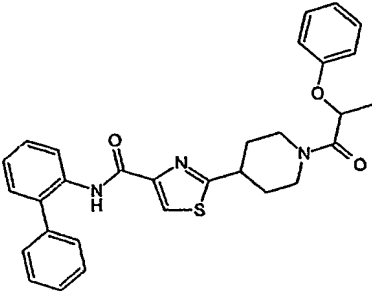
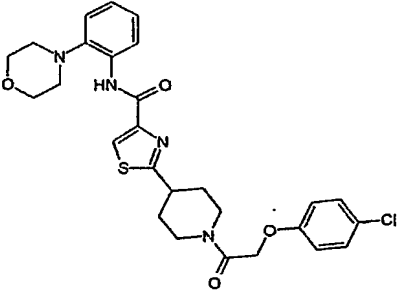
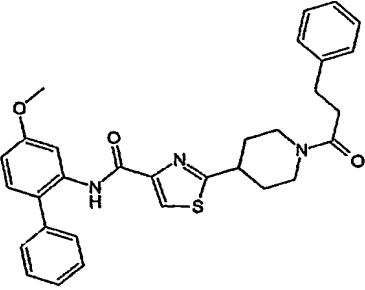
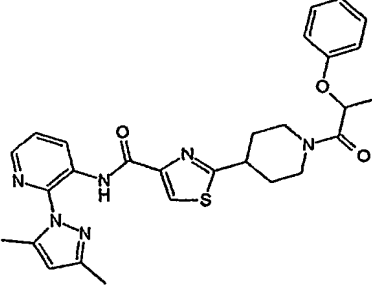
N°	FORMULE	RMN ou Masse
300		
301		
302		
303		

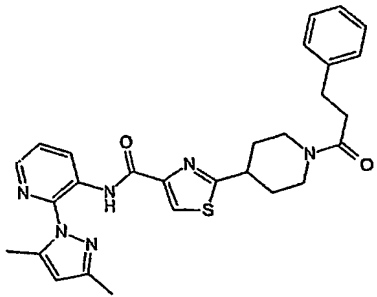
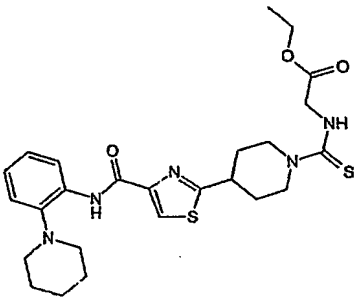
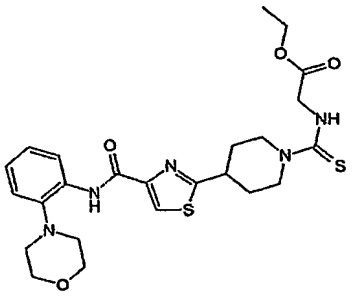
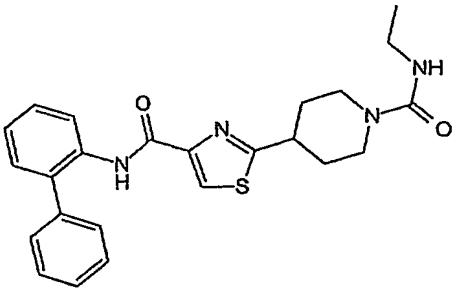
N°	FORMULE	RMN ou Masse
304	 <chem>CC(C)NC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c2</chem>	
305	 <chem>COC(=O)NC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c2</chem>	
306	 <chem>COCCOC(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3N4CCCC4)c2</chem>	
307	 <chem>c1ccoc1CNC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3cc4nc(C)c(C)n4cn3)c2</chem>	

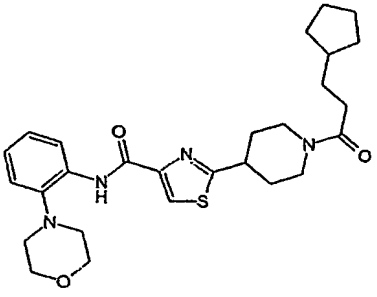
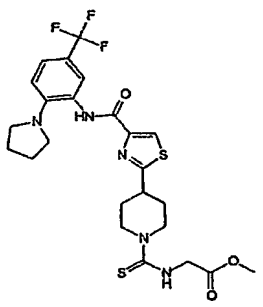
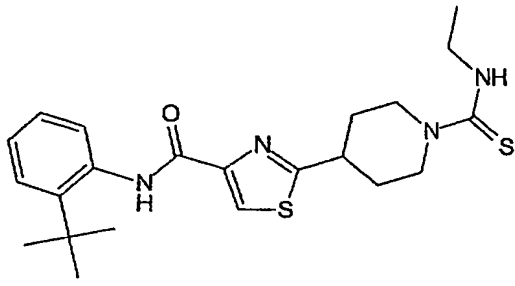
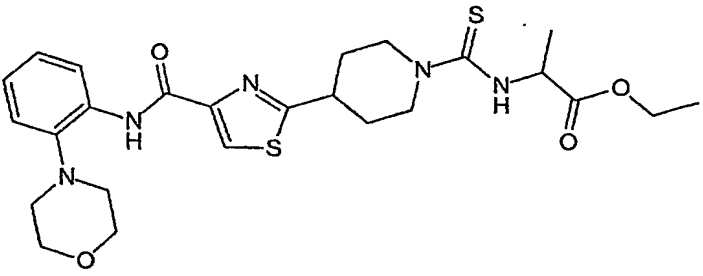
N°	FORMULE	RMN ou Masse
308		
309		
310		
311		

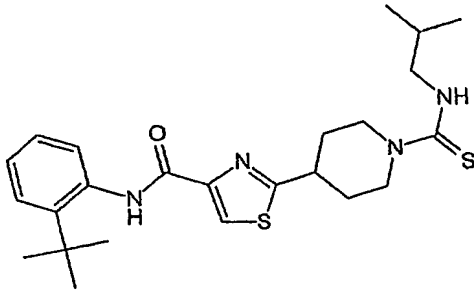
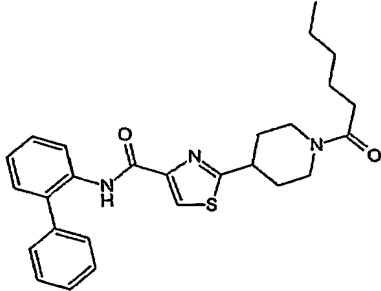
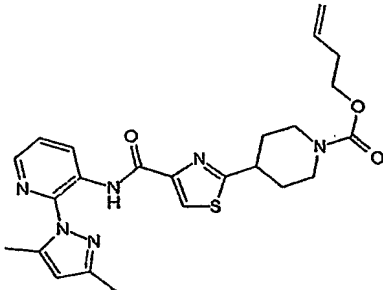
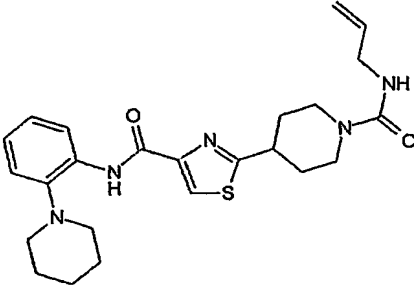
N°	FORMULE	RMN ou Masse
312		
313		
314		
315		

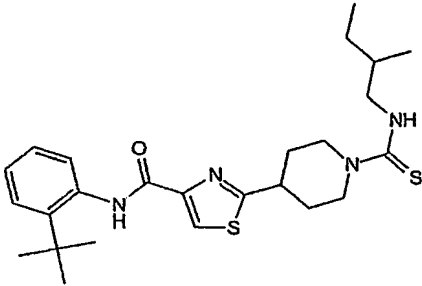
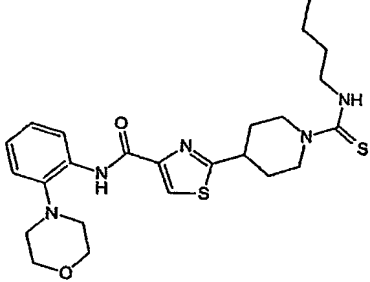
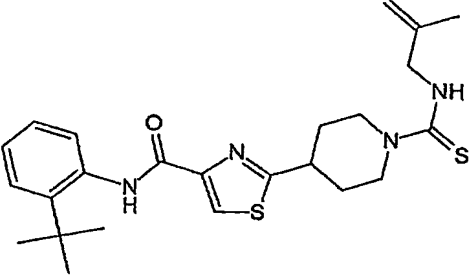
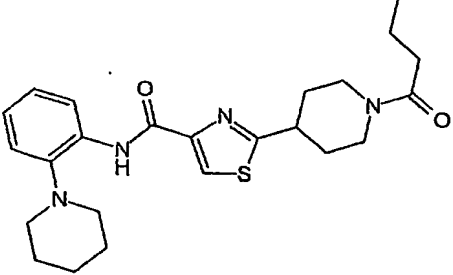
N°	FORMULE	RMN ou Masse
316		
317		
318		
319		

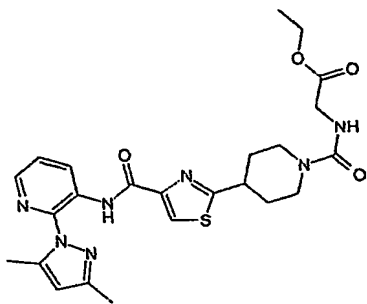
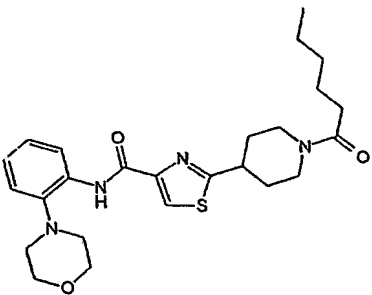
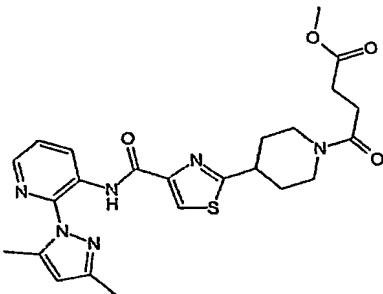
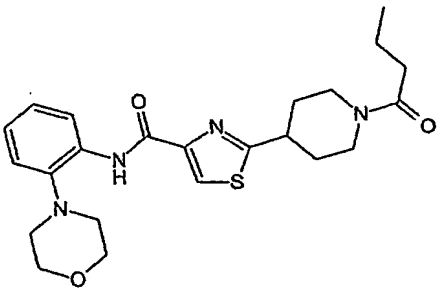
N°	FORMULE	RMN ou Masse
320		
321		
322		
323		

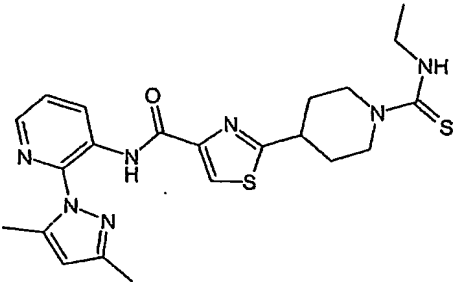
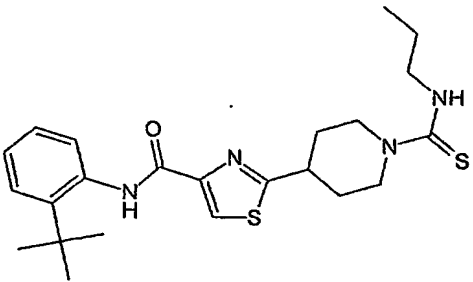
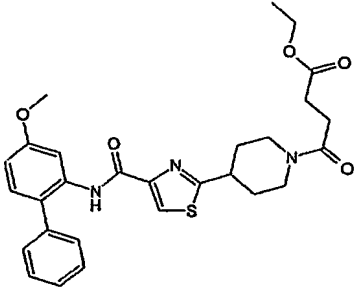
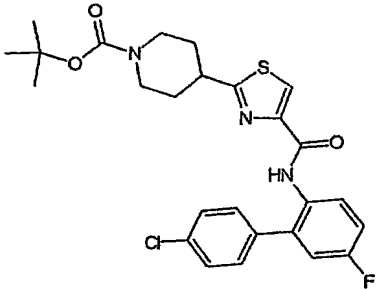
N°	FORMULE	RMN ou Masse
324		
325		
326		
327		

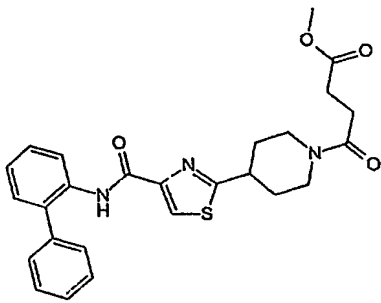
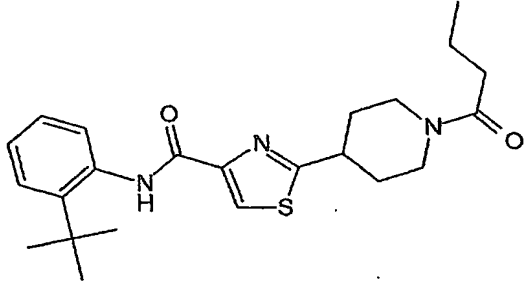
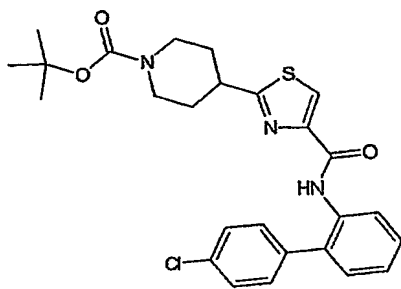
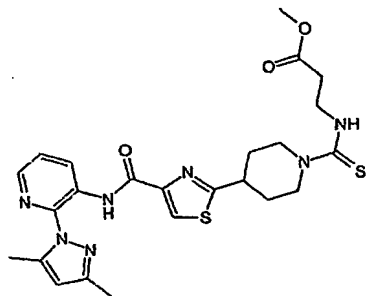
N°	FORMULE	RMN ou Masse
328		
329		
330		
331		

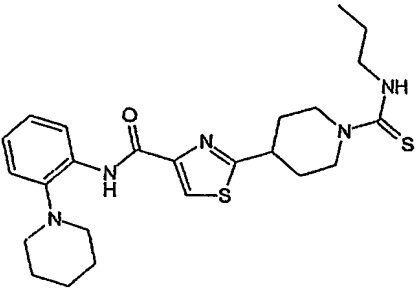
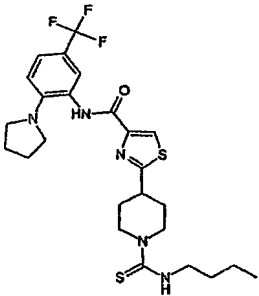
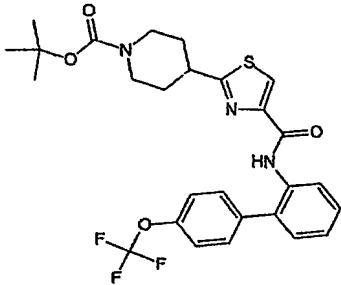
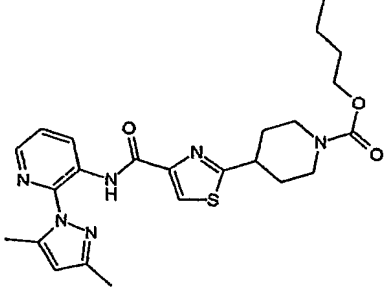
N°	FORMULE	RMN ou Masse
332		
333		
334		
335		

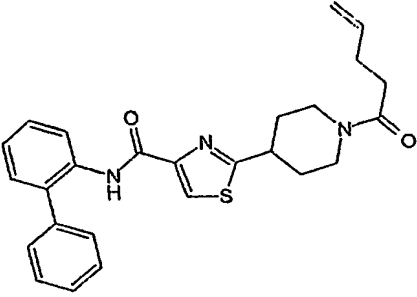
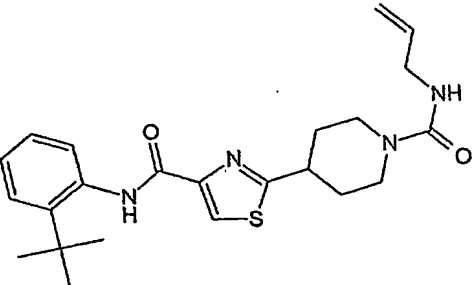
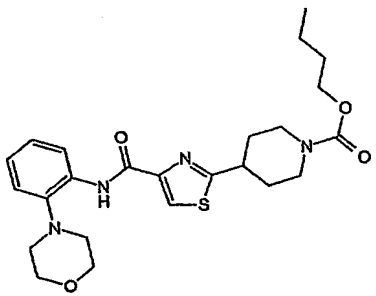
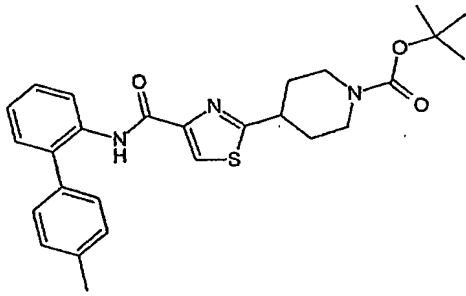
N°	FORMULE	RMN ou Masse
336		
337		
338		
339		

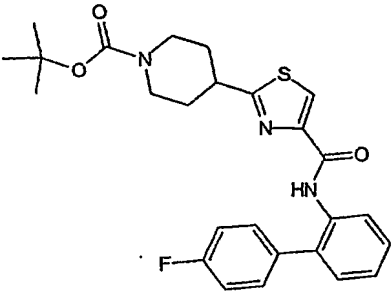
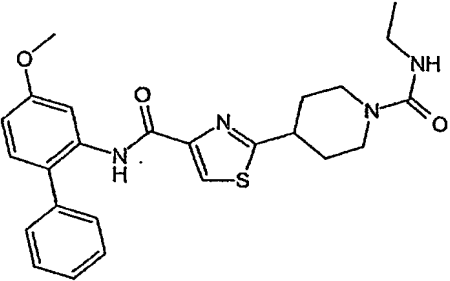
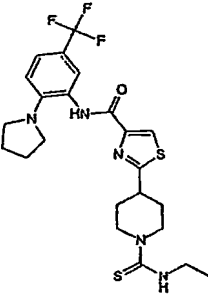
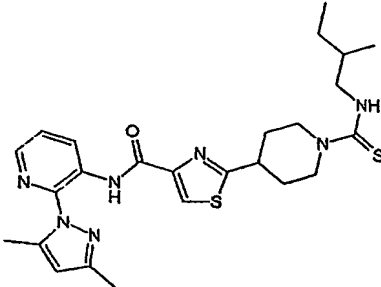
N°	FORMULE	RMN ou Masse
340		
341		
342		
343		

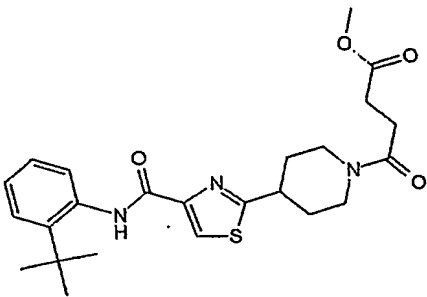
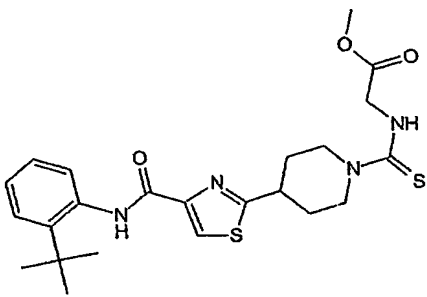
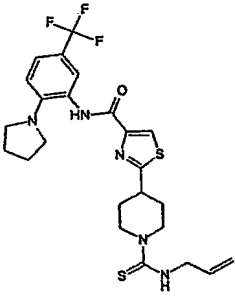
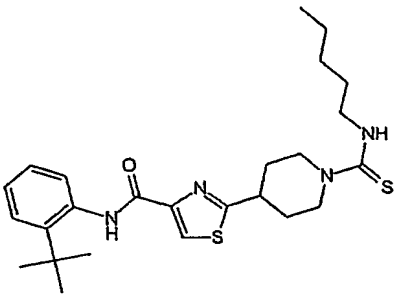
N°	FORMULE	RMN ou Masse
344		
345		
346		
347		

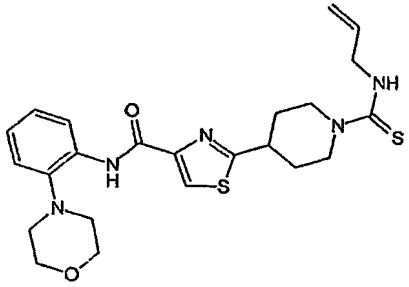
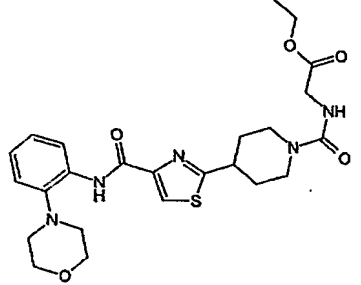
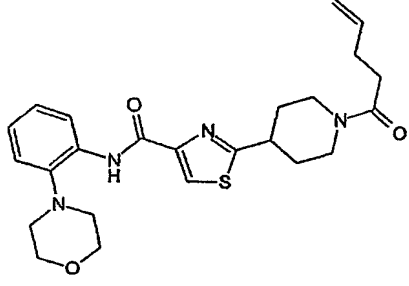
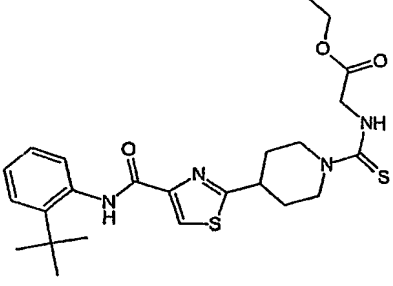
N°	FORMULE	RMN ou Masse
348		
349		
350		
351		

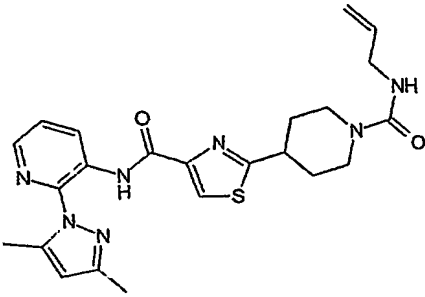
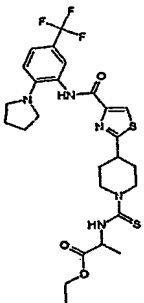
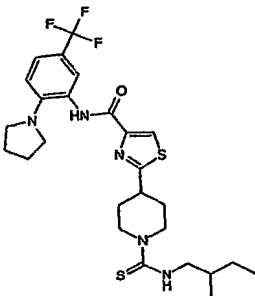
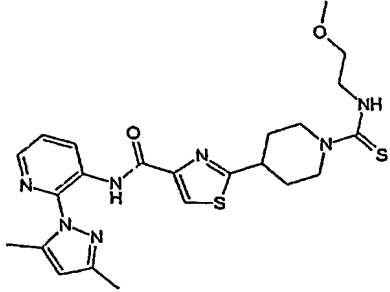
N°	FORMULE	RMN ou Masse
352		
353		
354		
355		

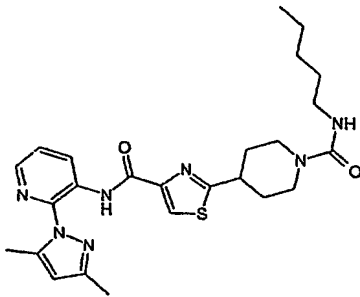
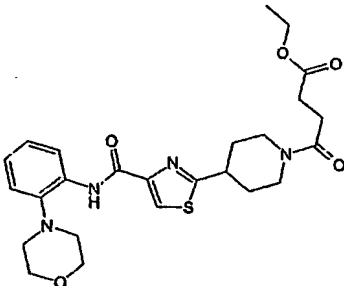
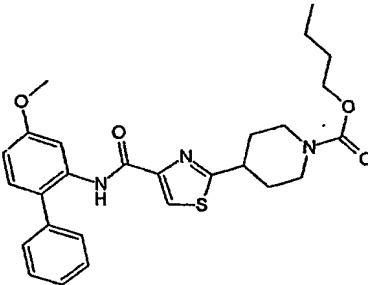
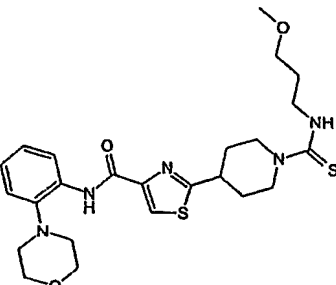
N°	FORMULE	RMN ou Masse
356		
357		
358		
359		

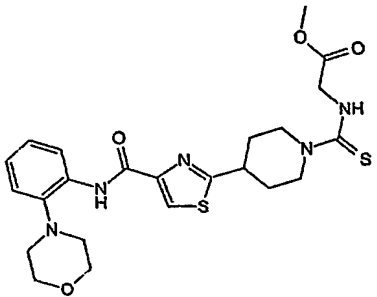
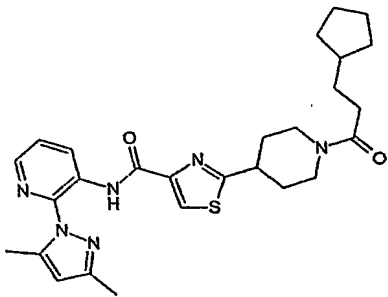
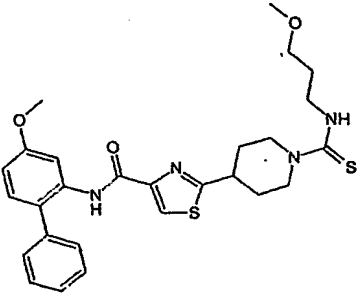
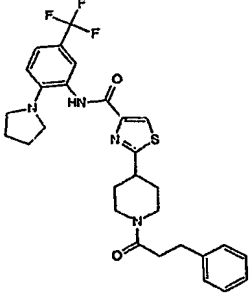
N°	FORMULE	RMN ou Masse
360	 <chem>CC(C)(C)OC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccc(F)cc4)s2</chem>	
361	 <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(OC)cc(C4=CC=CC=C4)c3)s2</chem>	
362	 <chem>CCNC(=S)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)cc(N4CCCC4)c3)s2</chem>	
363	 <chem>CC(C)NC(=S)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc4nnc(C)c4n3)s2</chem>	

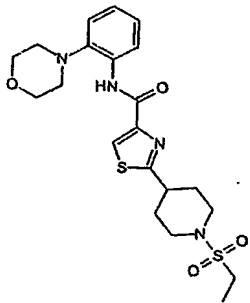
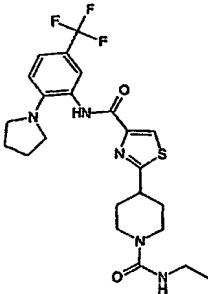
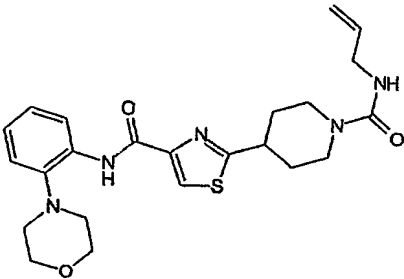
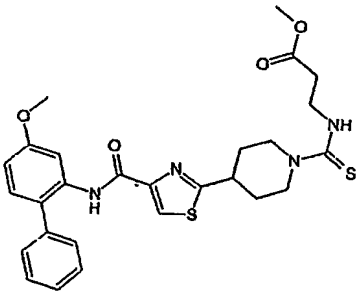
N°	FORMULE	RMN ou Masse
364		
365		
366		
367		

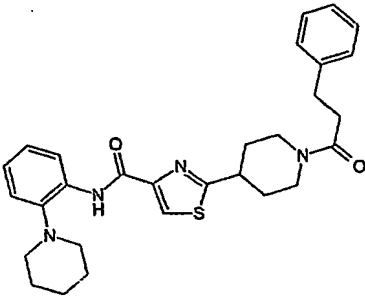
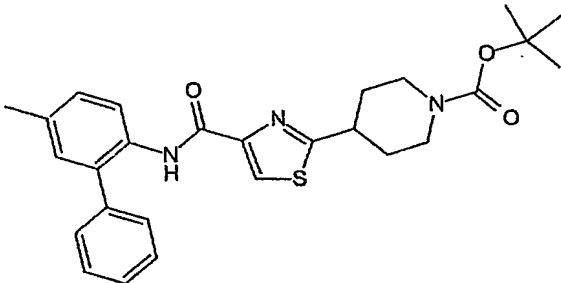
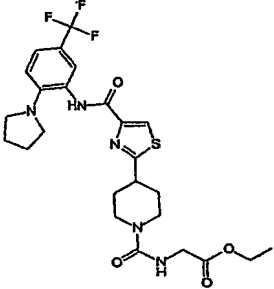
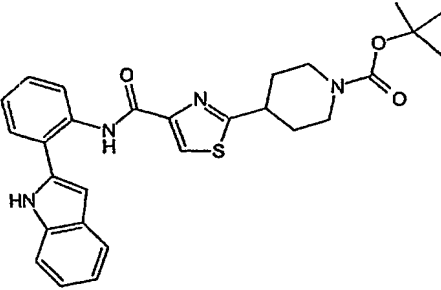
N°	FORMULE	RMN ou Masse
368	 <chem>C=CC(=N)C(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem>	
369	 <chem>CCOC(=O)CNC(=O)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem>	
370	 <chem>C=CC(=N)C(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem>	
371	 <chem>CCOC(=O)CNC(=S)N1CCN(C1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem>	

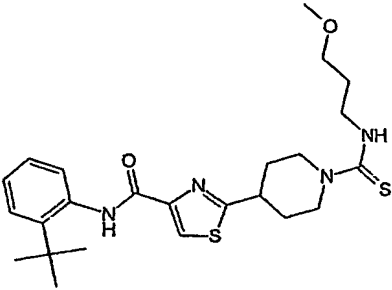
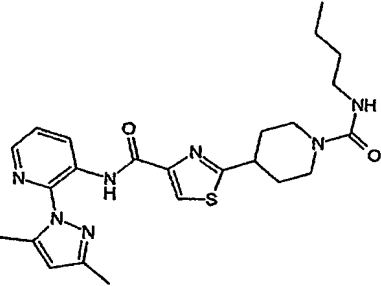
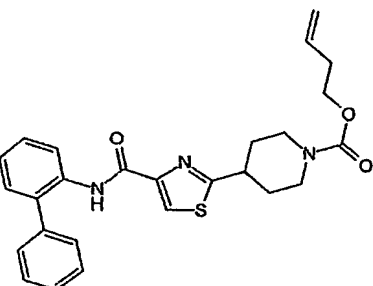
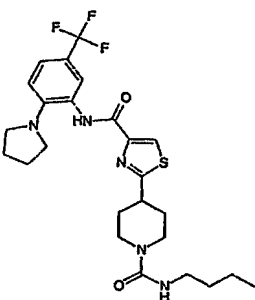
N°	FORMULE	RMN ou Masse
372		
373		
374		
375		

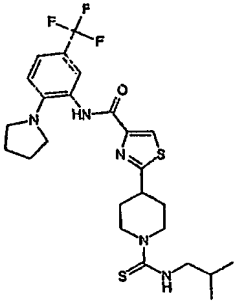
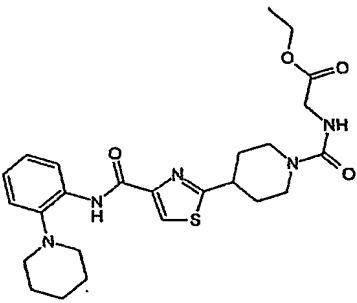
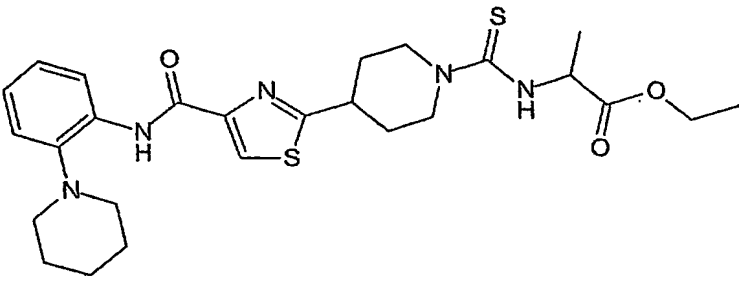
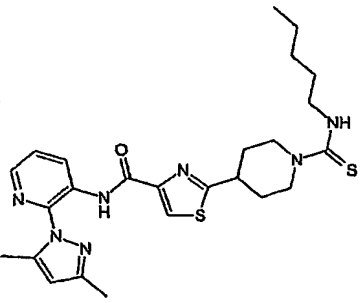
N°	FORMULE	RMN ou Masse
376		
377		
378		
379		

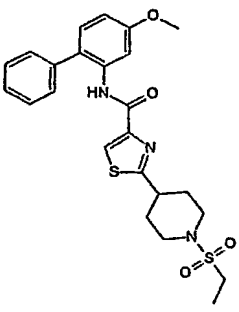
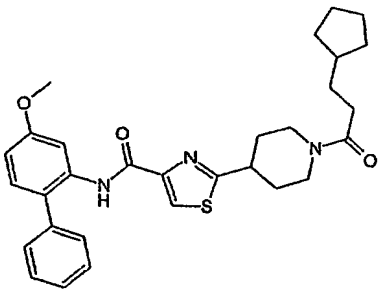
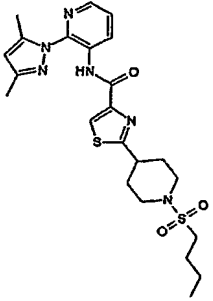
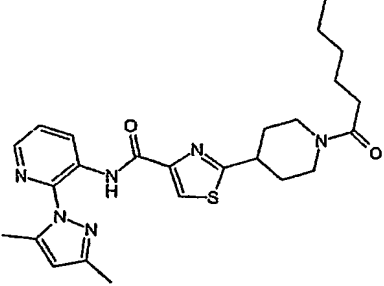
N°	FORMULE	RMN ou Masse
380		
381		
382		
383		

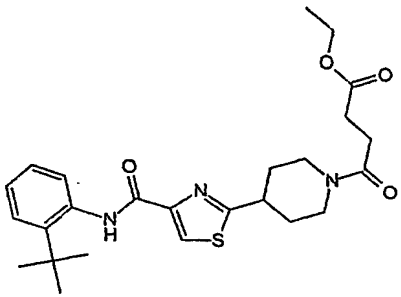
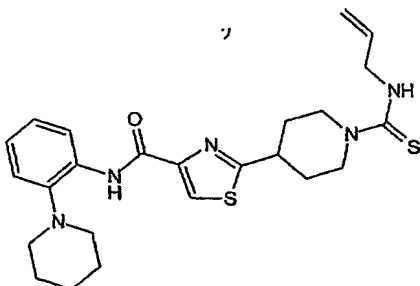
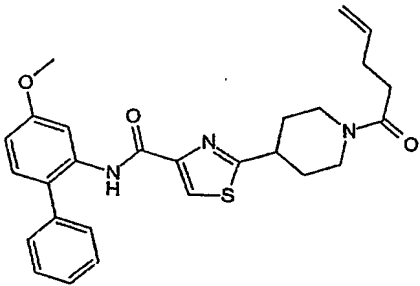
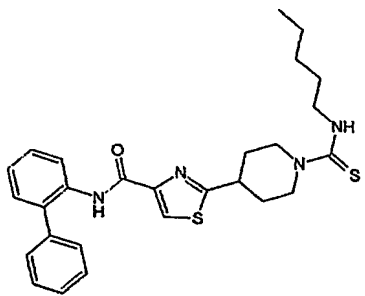
N°	FORMULE	RMN ou Masse
384		
385		
386		
387		

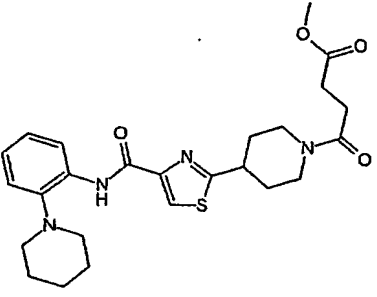
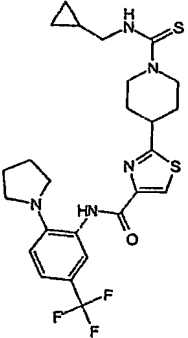
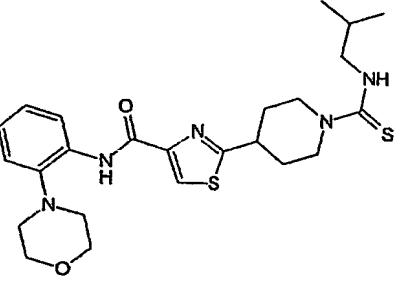
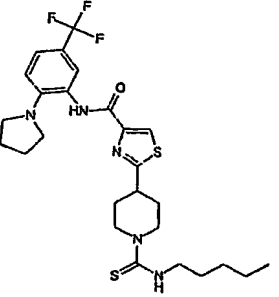
N°	FORMULE	RMN ou Masse
388		
389		
390		
391		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
392		
393		
394		
395		

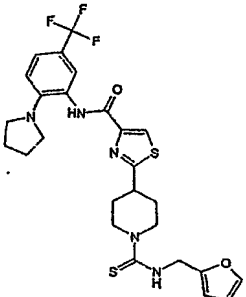
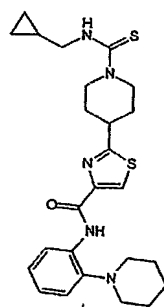
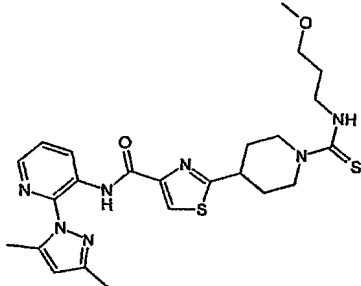
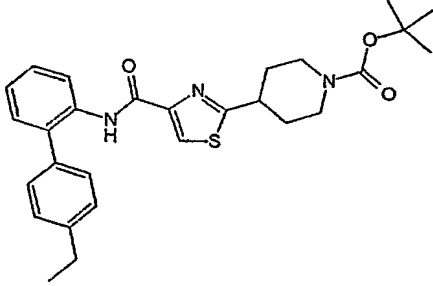
N°	FORMULE	RMN ou Masse
396		
397		
398		
399		

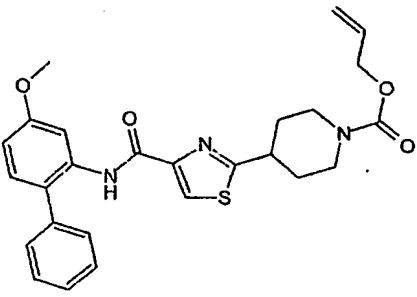
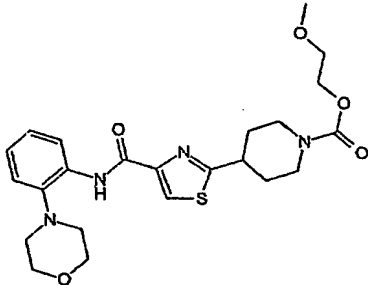
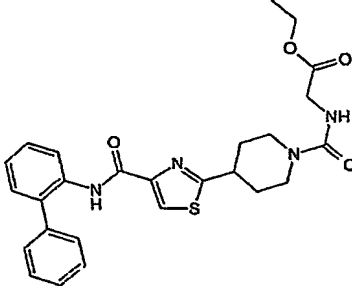
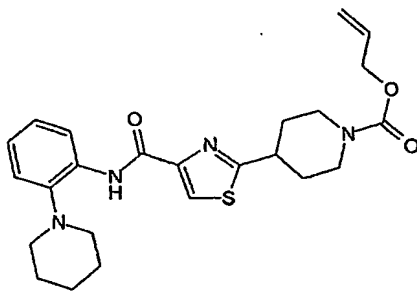
N°	FORMULE	RMN ou Masse
400		
401		
402		
403		

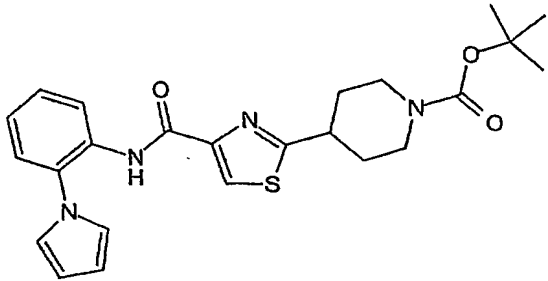
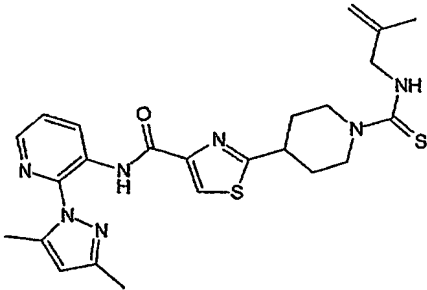
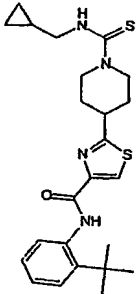
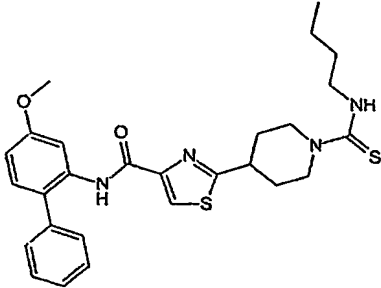
N°	FORMULE	RMN ou Masse
404		
405		
406		
407		

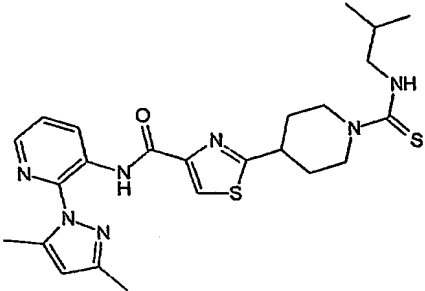
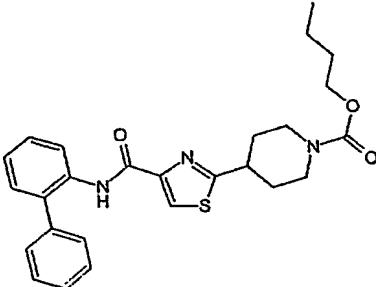
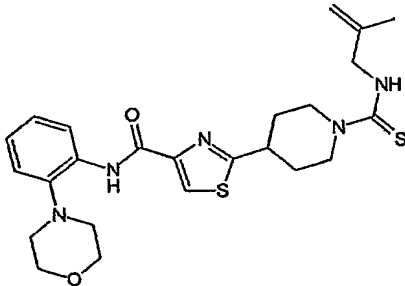
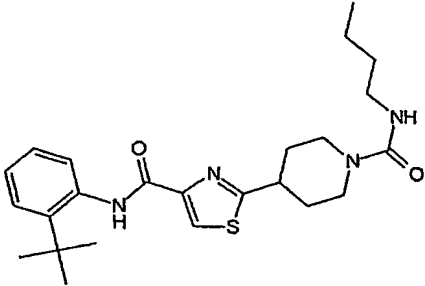
N°	FORMULE	RMN ou Masse
408		
409		
410		
411		

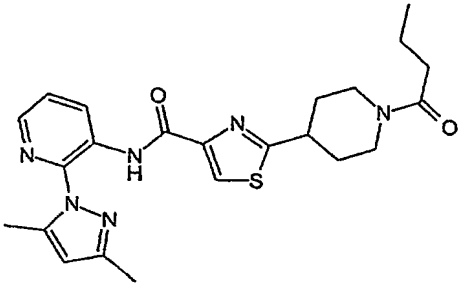
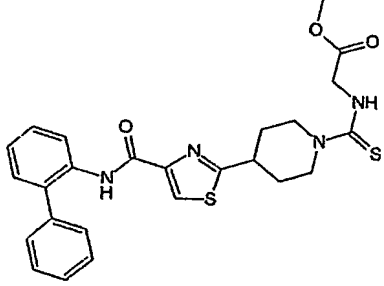
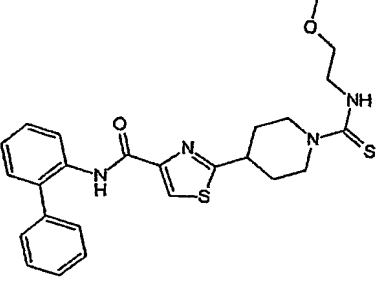
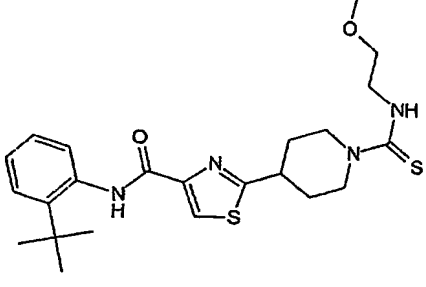
N°	FORMULE	RMN ou Masse
412		
413		
414		
415		

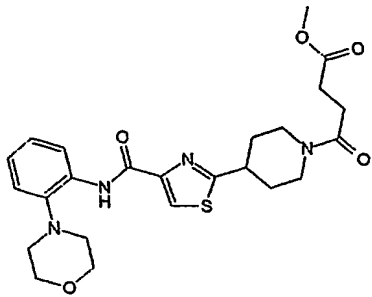
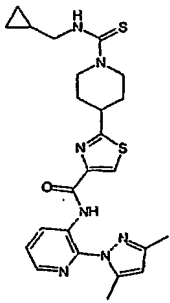
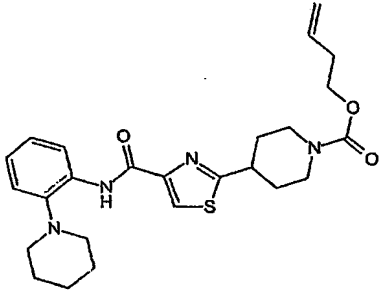
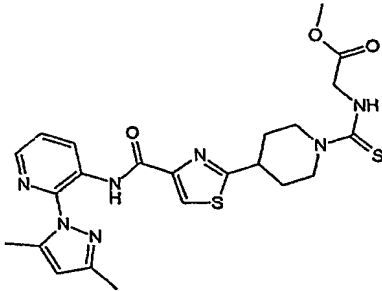
N°	FORMULE	RMN ou Masse
416		
417		
418		
419		

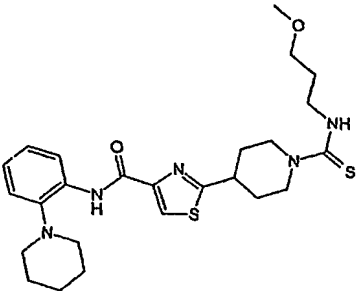
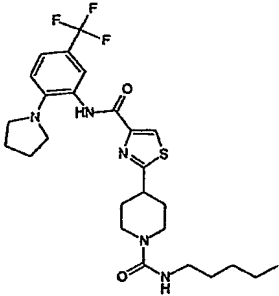
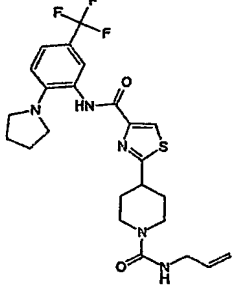
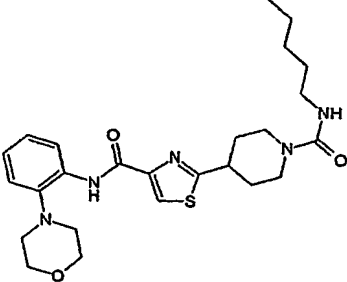
N°	FORMULE	RMN ou Masse
420		
421		
422		
423		

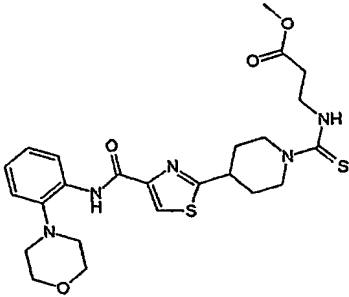
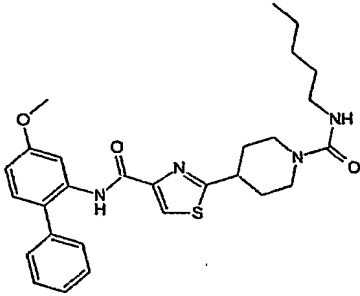
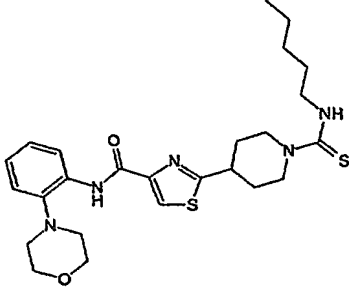
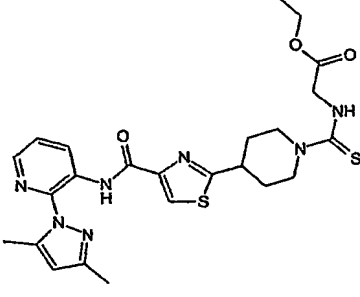
N°	FORMULE	RMN ou Masse
424		
425		
426		
427		

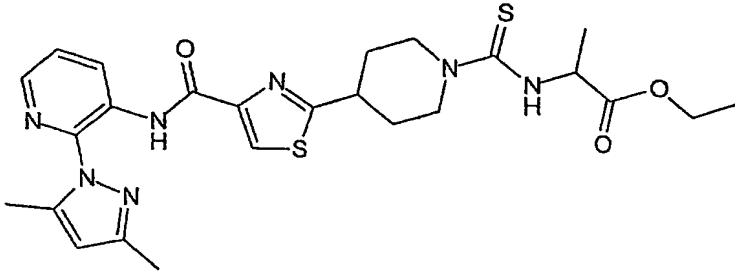
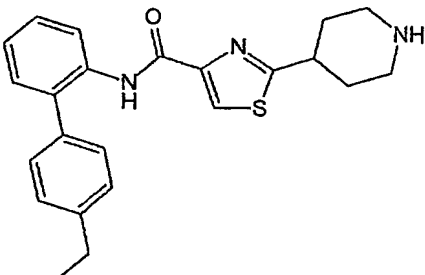
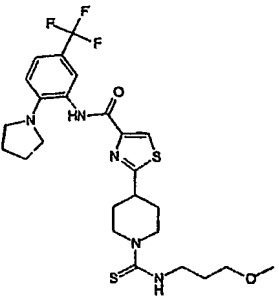
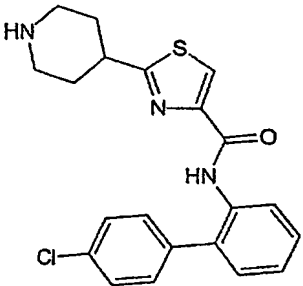
N°	FORMULE	RMN ou Masse
428		
429		
430		
431		

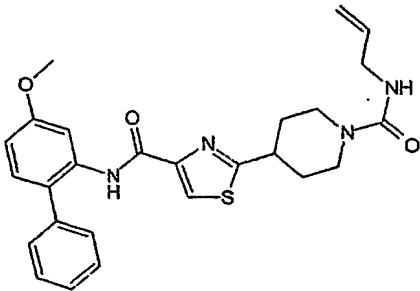
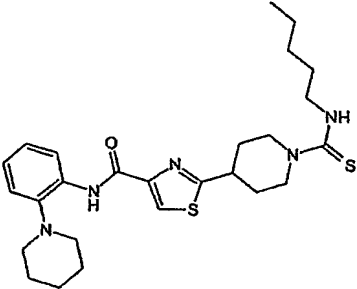
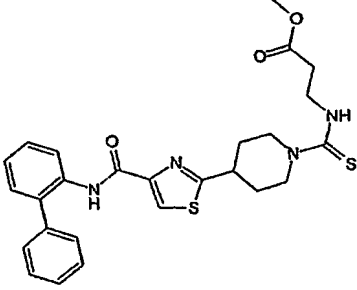
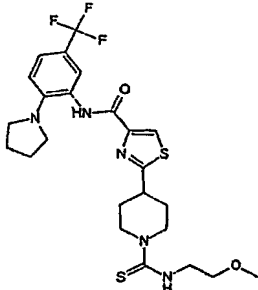
N°	FORMULE	RMN ou Masse
432	 <chem>CCOC(=O)N1CCCCC1c2ccsc2C(=O)Nc3cc4nc(C)ccn4c3</chem>	
433	 <chem>COC(=O)CNC(=S)N1CCCCC1c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4</chem>	
434	 <chem>COC(=O)CNC(=S)N1CCCCC1c2ccsc2C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4</chem>	
435	 <chem>COC(=O)CNC(=S)N1CCCCC1c2ccsc2C(=O)Nc3ccc(C(C)(C)C)cc3</chem>	

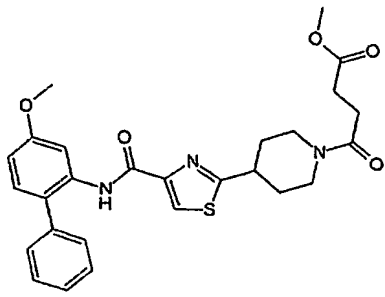
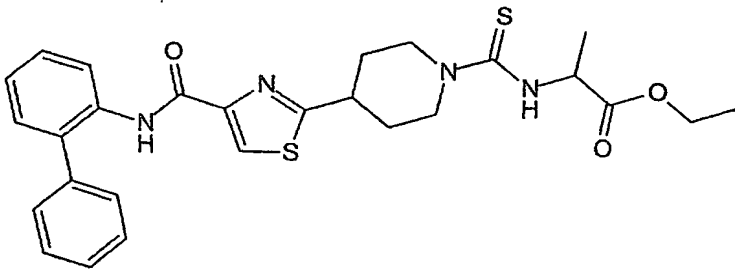
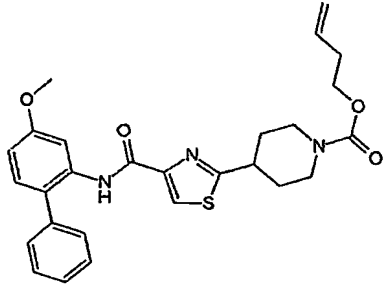
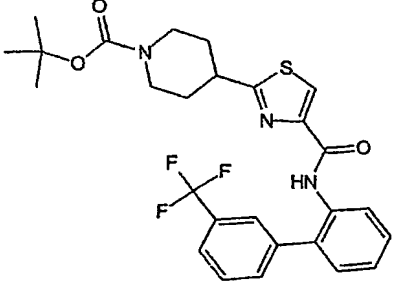
N°	FORMULE	RMN ou Masse
436		
437		
438		
439		

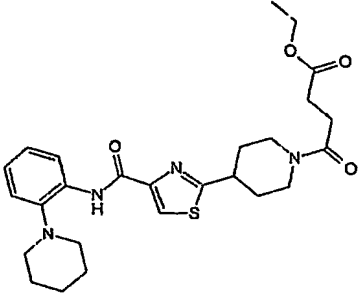
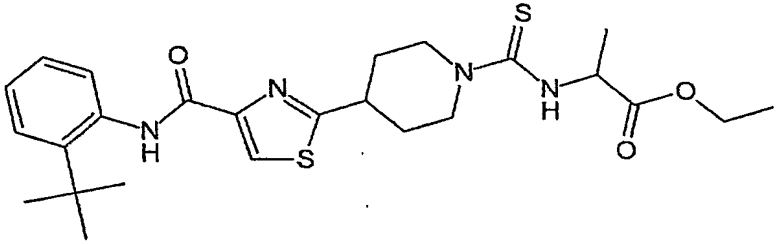
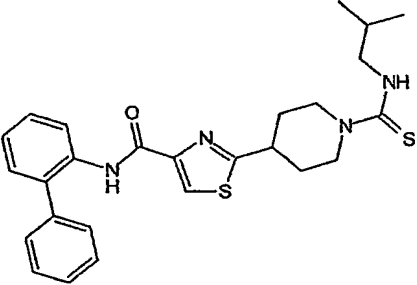
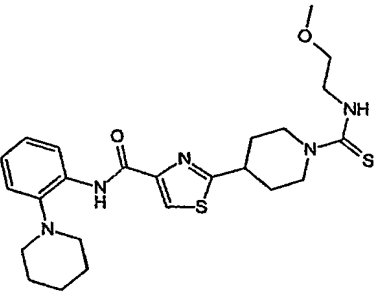
N°	FORMULE	RMN ou Masse
440	 <chem>COCCNC(=S)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)s2C(=O)N5CCCCC5</chem>	
441	 <chem>CCCCCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3N4CCCC4)s2C(=O)N5CCCCC5</chem>	
442	 <chem>C=CCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3N4CCCC4)s2C(=O)N5CCCCC5</chem>	
443	 <chem>CCCCCNC(=O)N1CCCCC1c2nc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)s2C(=O)N5CCCCC5</chem>	

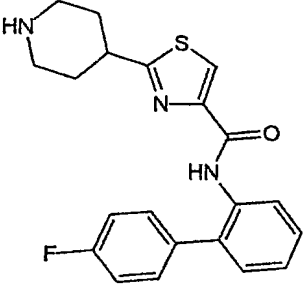
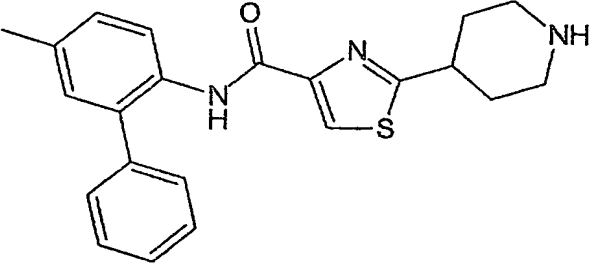
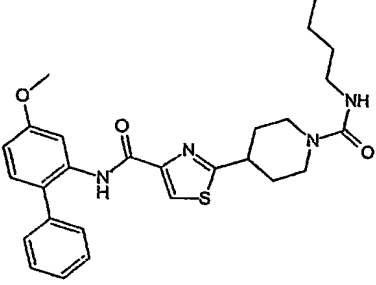
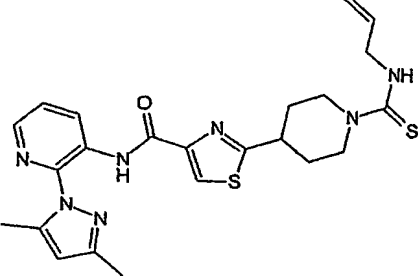
N°	FORMULE	RMN ou Masse
444		
445		
446		
447		

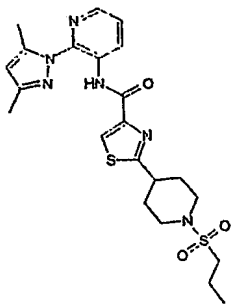
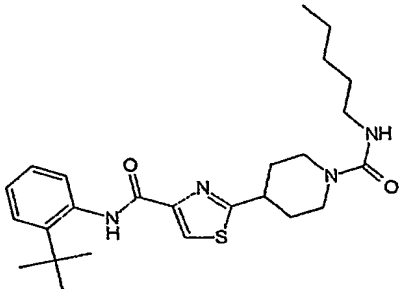
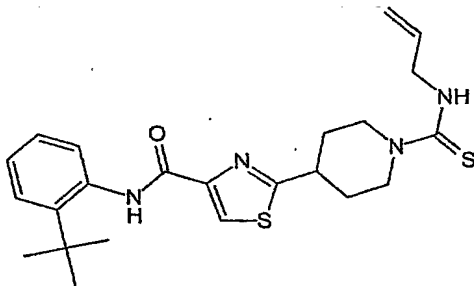
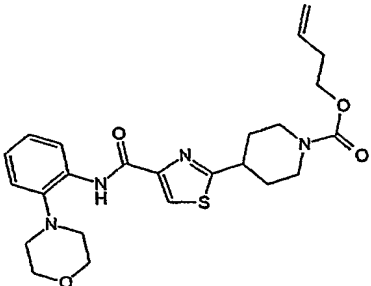
N°	FORMULE	RMN ou Masse
448		
449		
450		
451		

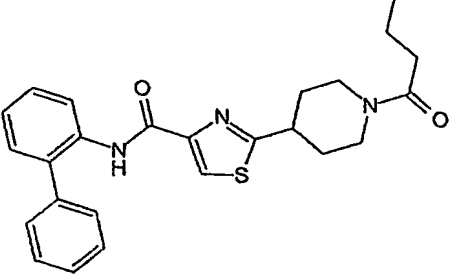
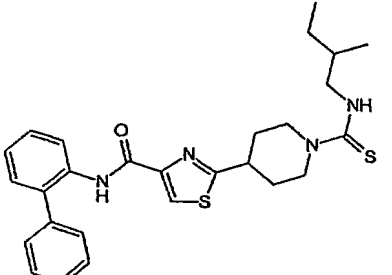
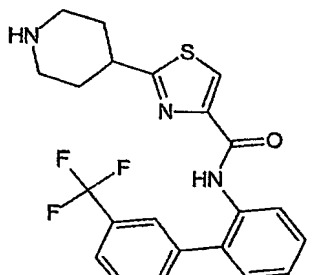
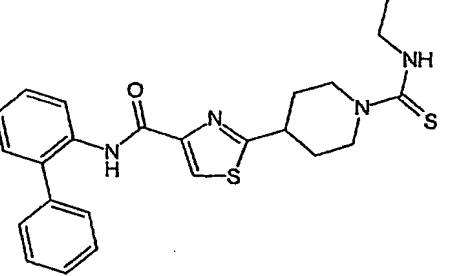
N°	FORMULE	RMN ou Masse
452		
453		
454		
455		

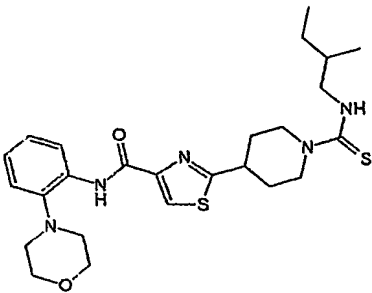
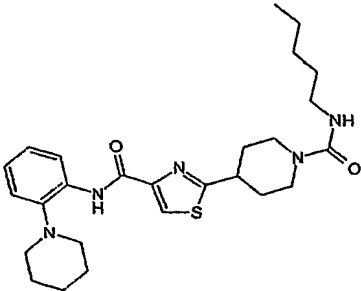
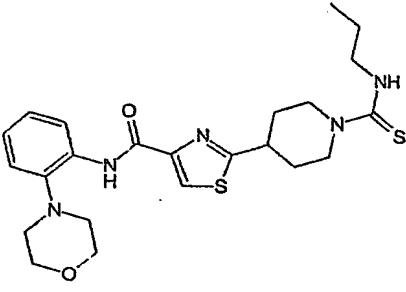
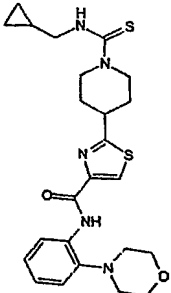
N°	FORMULE	RMN ou Masse
456		
457		
458		
459		

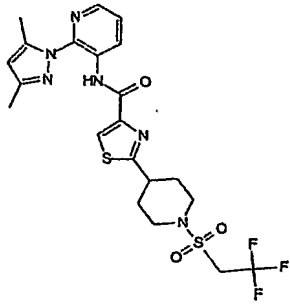
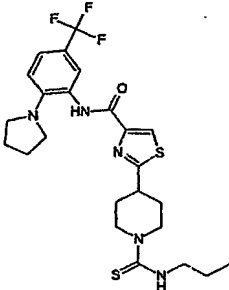
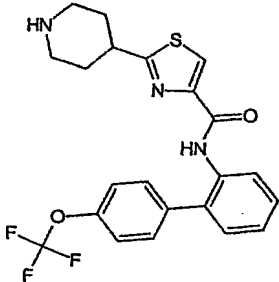
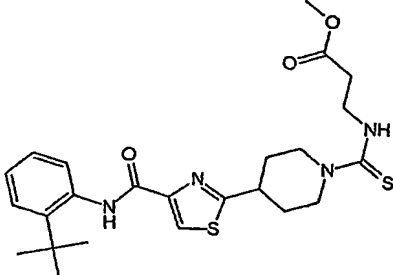
N°	FORMULE	RMN ou Masse
460		
461		
462		
463		

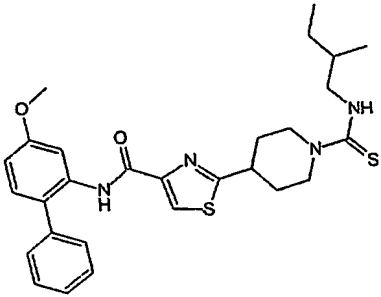
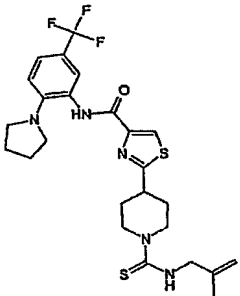
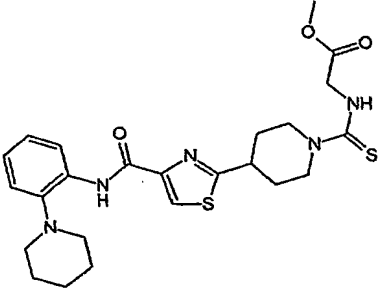
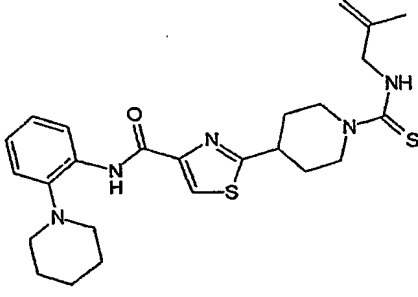
N°	FORMULE	RMN ou Masse
464		
465		
466		
467		

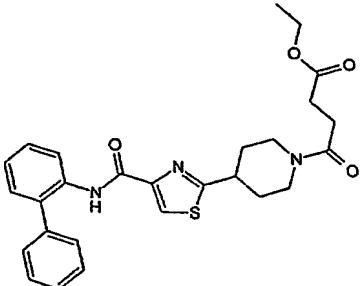
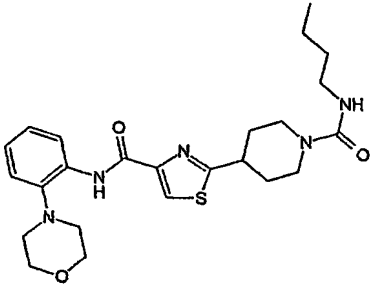
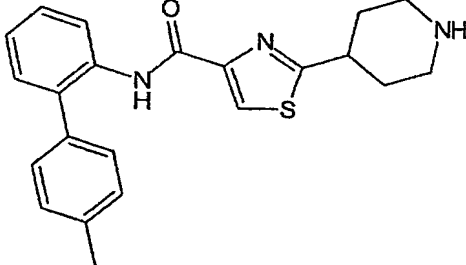
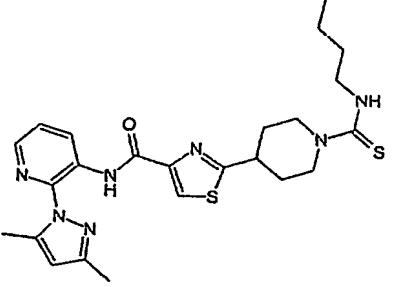
N°	FORMULE	RMN ou Masse
468		
469		
470		
471		

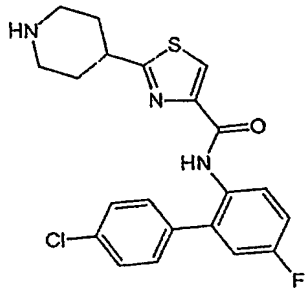
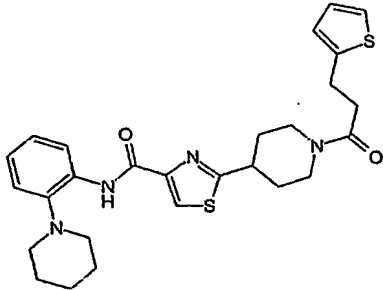
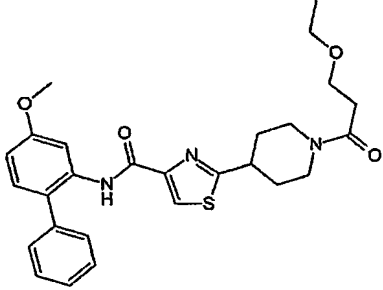
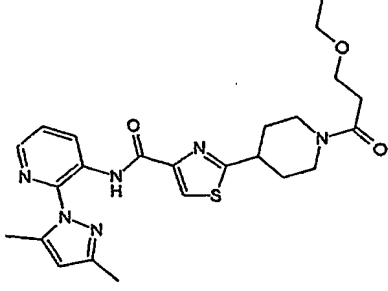
N°	FORMULE	RMN ou Masse
472		
473		
474		
475		

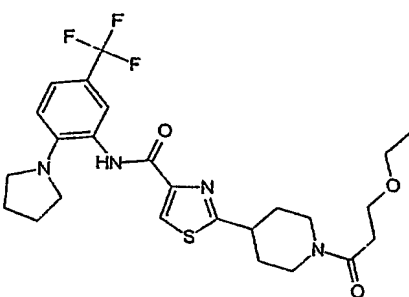
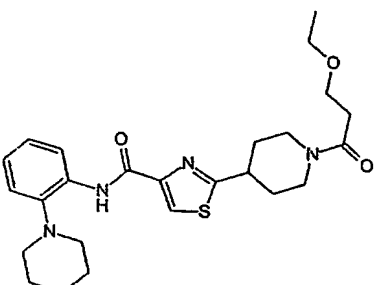
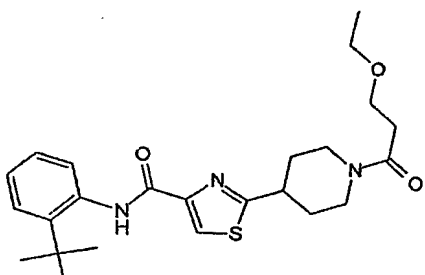
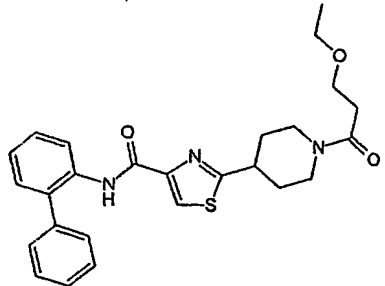
N°	FORMULE	RMN ou Masse
476		
477		
478		
479		

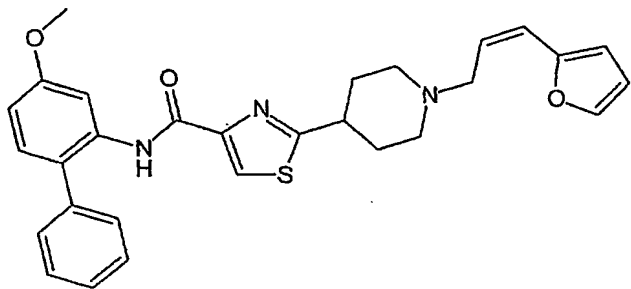
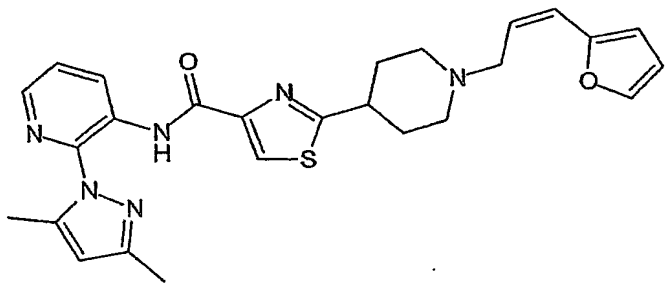
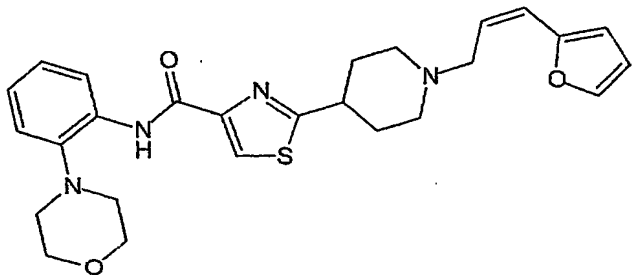
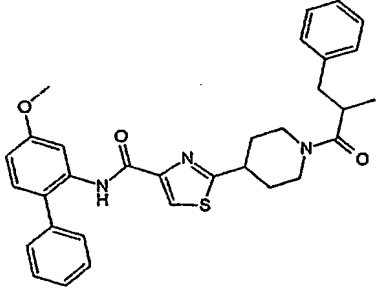
N°	FORMULE	RMN ou Masse
480		
481		
482		
483		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
484		
485		
486		
487		

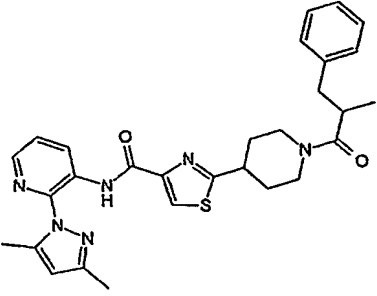
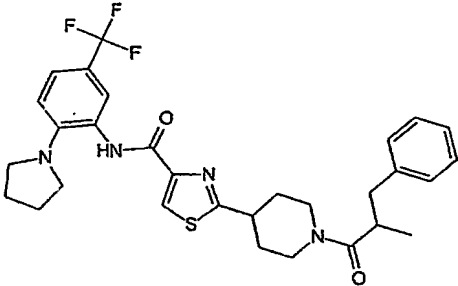
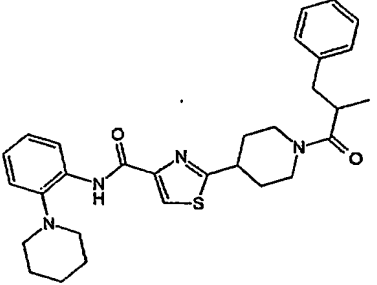
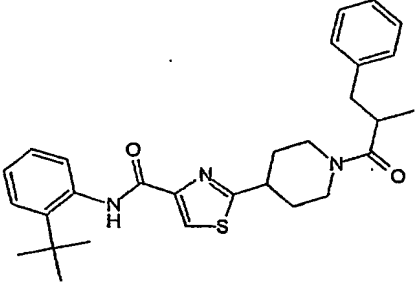
N°	FORMULE	RMN ou Masse
488	 <chem>CCOC(=O)CC(=O)N1CCCCC1c2cc3ccccc3n2C(=O)c4cc5ccccc5cc4=O</chem>	
489	 <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2cc3ccccc3n2C(=O)c4cc5ccccc5cc4=O</chem>	
490	 <chem>Cc1ccc(cc1)c2cc3ccccc3n2C(=O)c4cc5ccccc5cc4=O</chem>	
491	 <chem>CCNC(=O)N1CCCCC1c2cc3ccccc3n2C(=O)c4cc5ccccc5cc4=O</chem>	

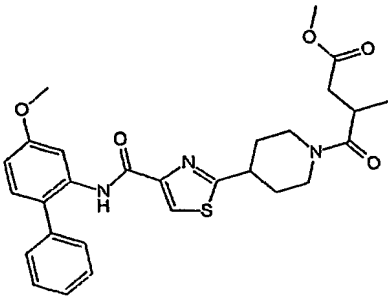
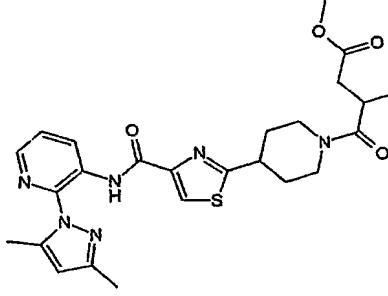
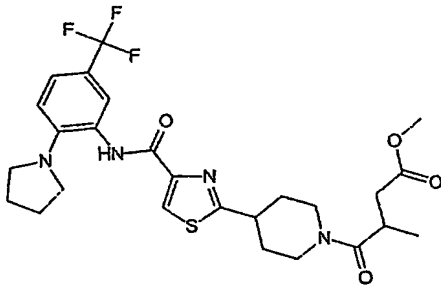
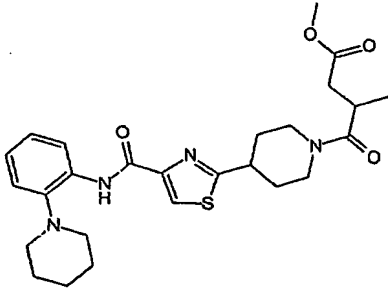
N°	FORMULE	RMN ou Masse
492		
493		
494		
495		

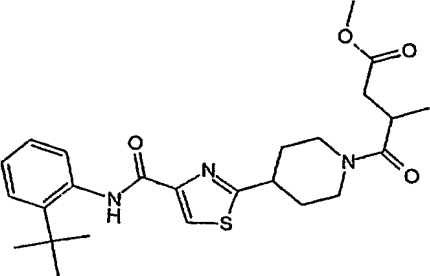
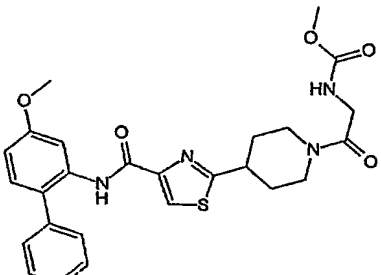
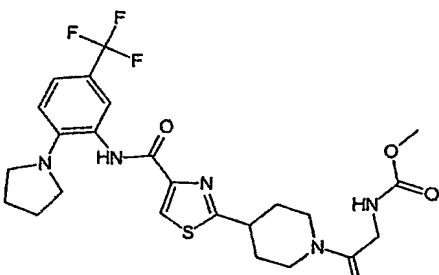
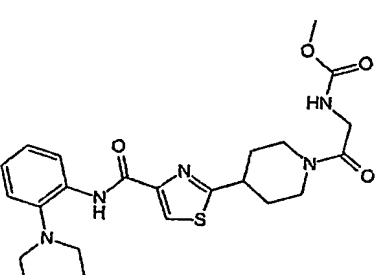
N°	FORMULE	RMN ou Masse
496		
497		
498		
499		

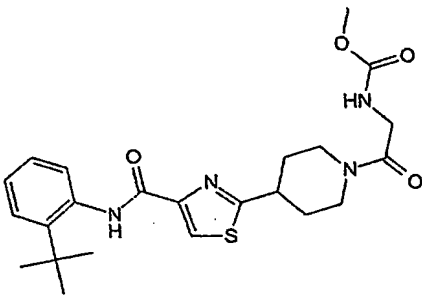
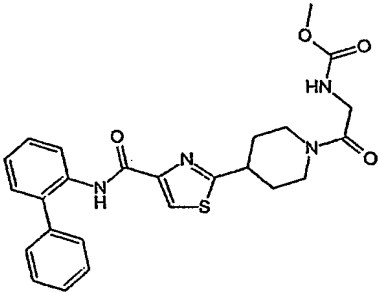
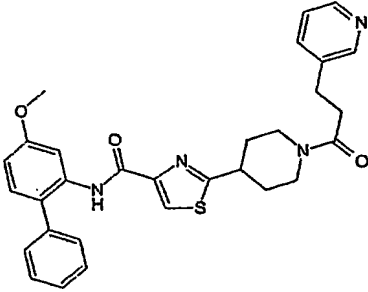
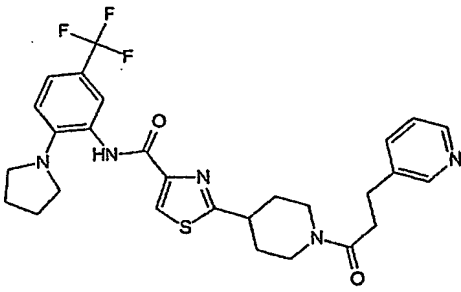
N°	FORMULE	RMN ou Masse
500		
501		
502		
503		

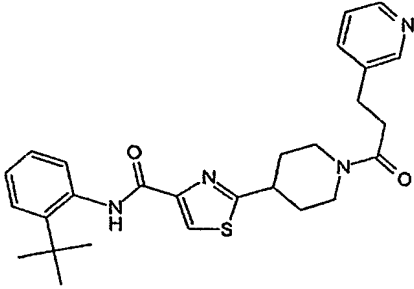
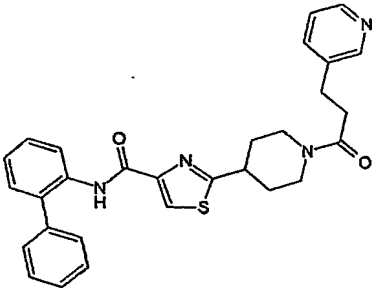
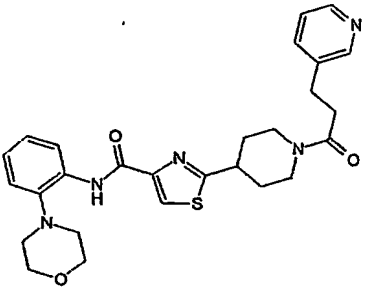
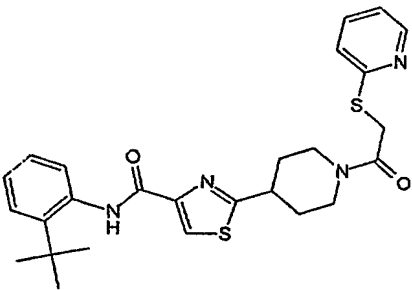


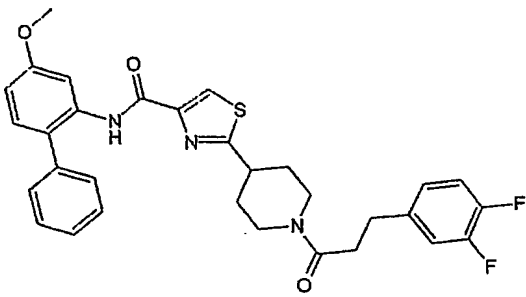
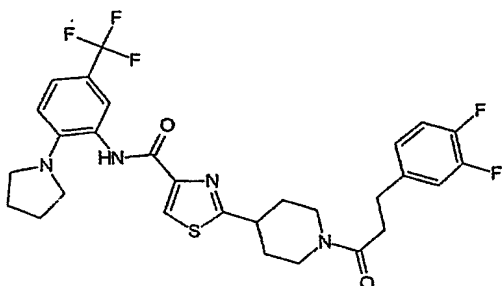
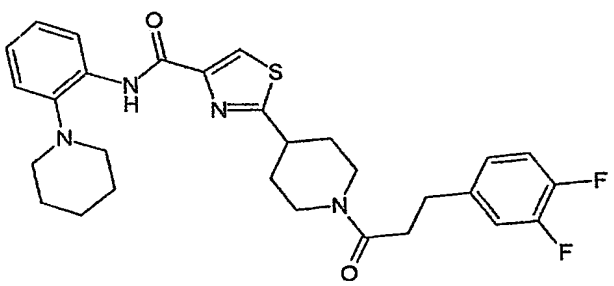
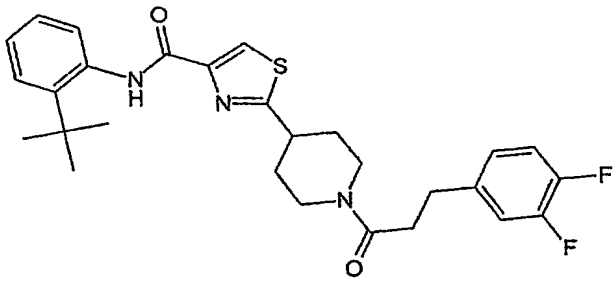
N°	FORMULE	RMN ou Masse
504		
505		
506		
507		

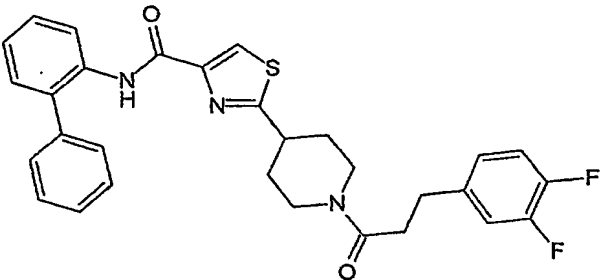
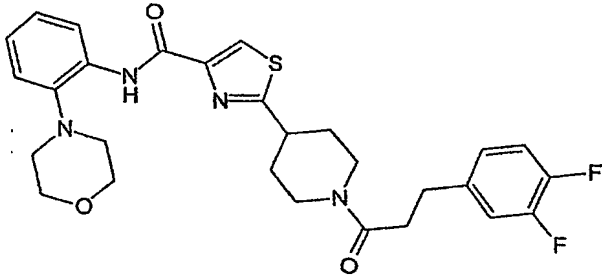
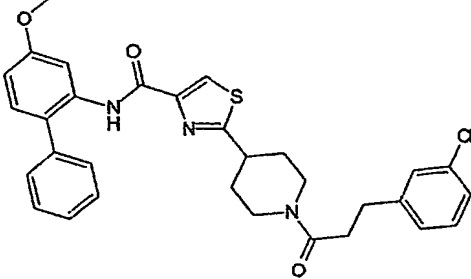
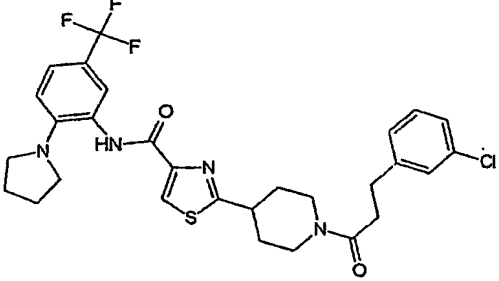
N°	FORMULE	RMN ou Masse
508		
509		
510		
511		

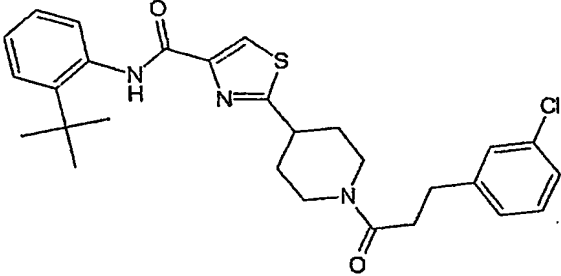
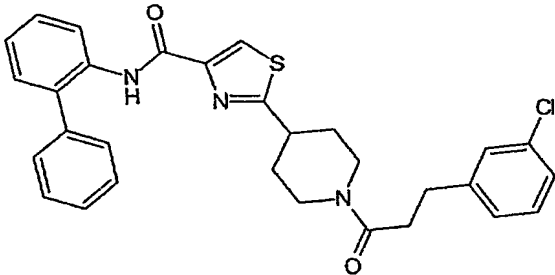
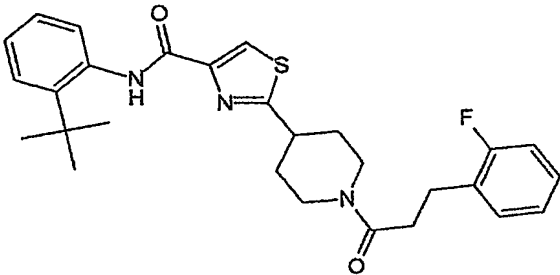
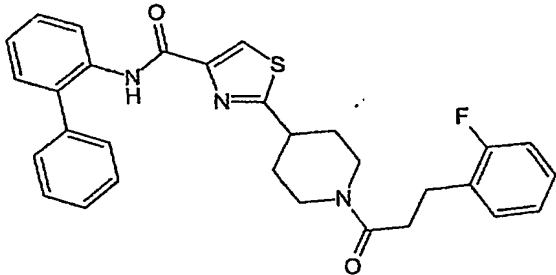
N°	FORMULE	RMN ou Masse
512		
513		
514		
515		

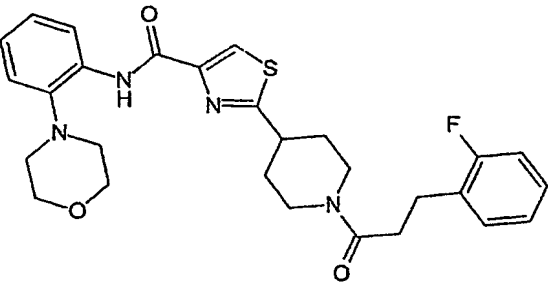
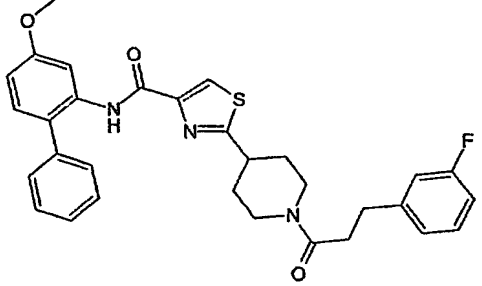
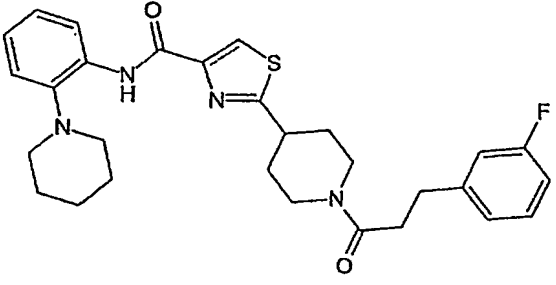
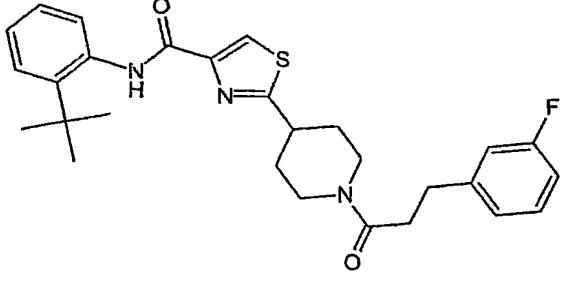
N°	FORMULE	RMN ou Masse
516		
517		
518		
519		

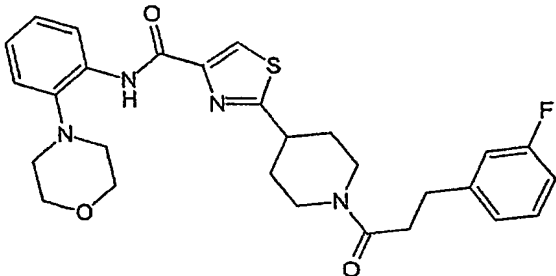
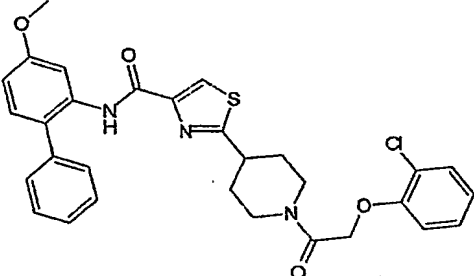
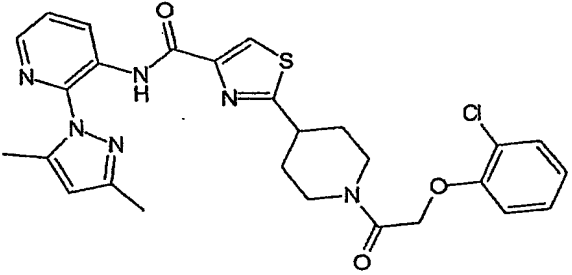
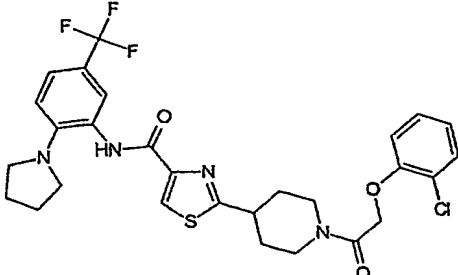
N°	FORMULE	RMN ou Masse
520		
521		
522		
523		

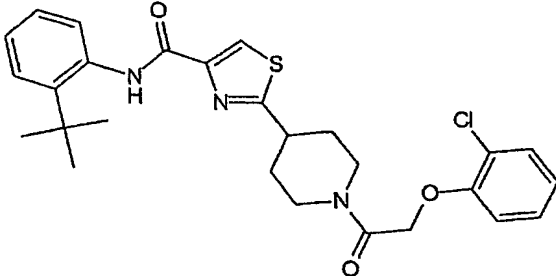
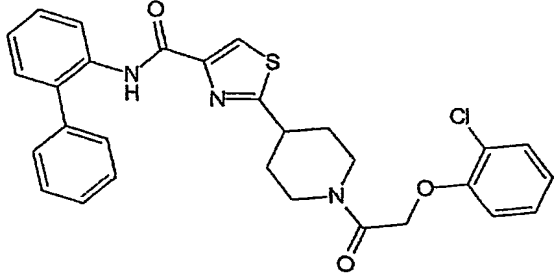
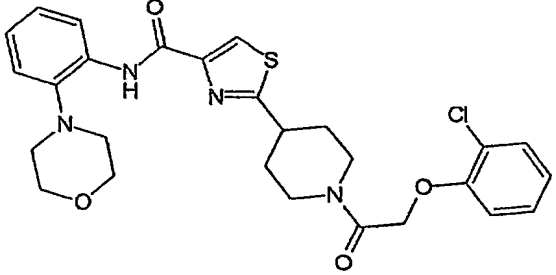
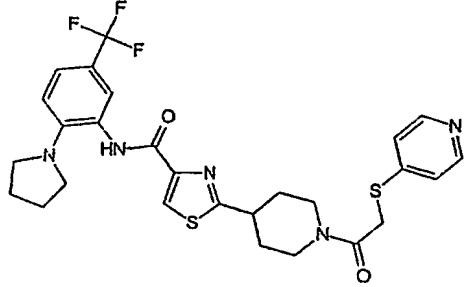
N°	FORMULE	RMN ou Masse
524		
525		
526		
527		

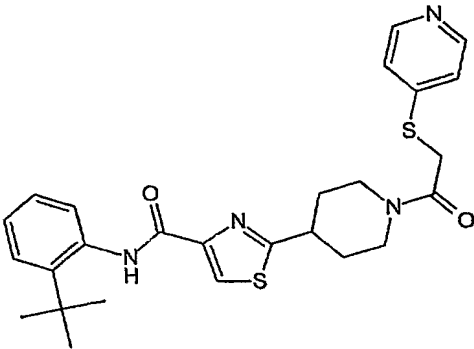
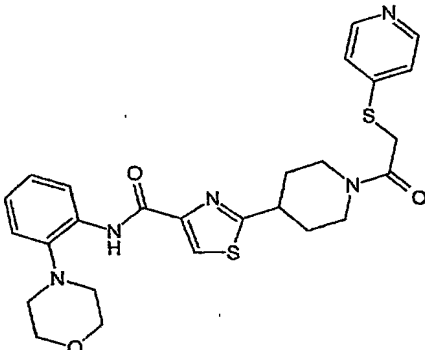
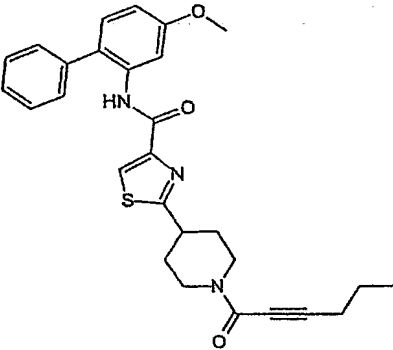
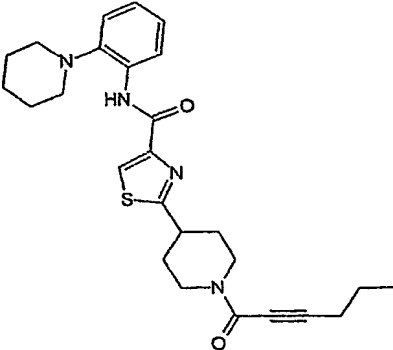
N°	FORMULE	RMN ou Masse
528		
529		
530		
531		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
532		
533		
534		
535		

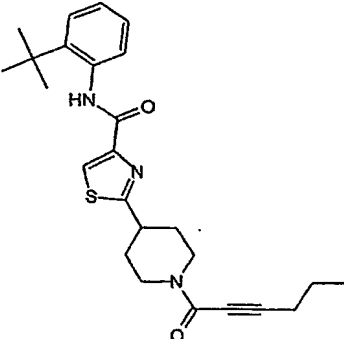
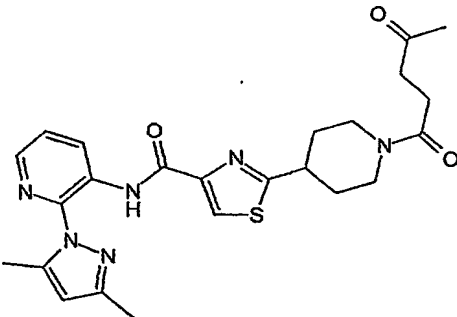
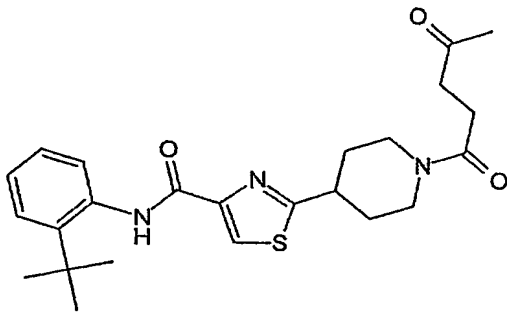
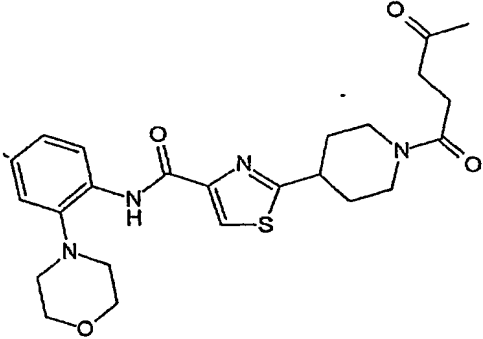
N°	FORMULE	RMN ou Masse
536	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(S2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4O3</chem>	
537	 <chem>COc1ccc(cc1)C(=O)N2C=NC(S2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4O3</chem>	
538	 <chem>O=C1CCN(C1)C(=O)N2C=NC(S2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4O3</chem>	
539	 <chem>CC1=C(C)C(=C(C)C)C(=C1)C(=O)N2C=NC(S2)C(=O)N3C4=CC=CC=C4O3</chem>	

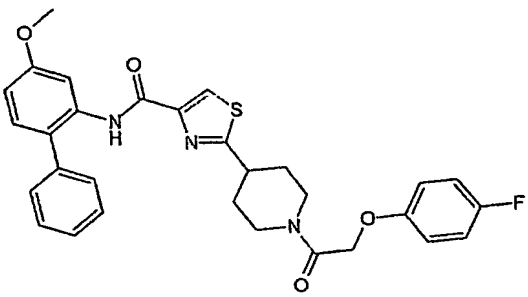
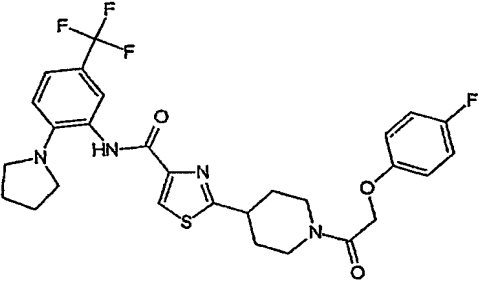
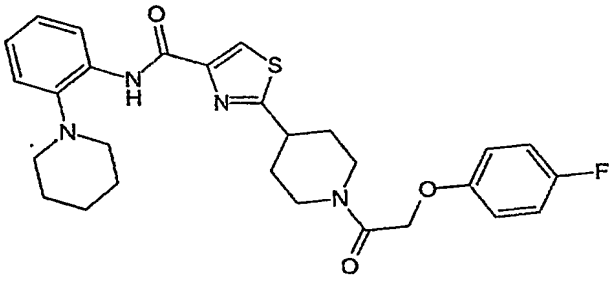
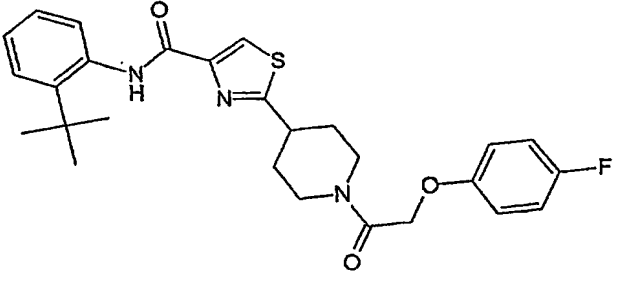
N°	FORMULE	RMN ou Masse
540		
541		
542		
543		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
544	 <chem>CC(C)(C)c1ccccc1NC(=O)c2nc(s2)C3CCN(C3)C(=O)CCOc4ccccc4Cl</chem>	
545	 <chem>O=C(c1ccccc1-c2ccccc2)c3nc(s3)C4CCN(C4)C(=O)CCOc5ccccc5Cl</chem>	
546	 <chem>O=C(c1ccc(N2CCOCC2)cc1)c3nc(s3)C4CCN(C4)C(=O)CCOc5ccccc5Cl</chem>	
547	 <chem>O=C(NC1CCCN1)c2nc(s2)C3CCN(C3)C(=O)CCSc4ccncc4C(F)(F)F</chem>	

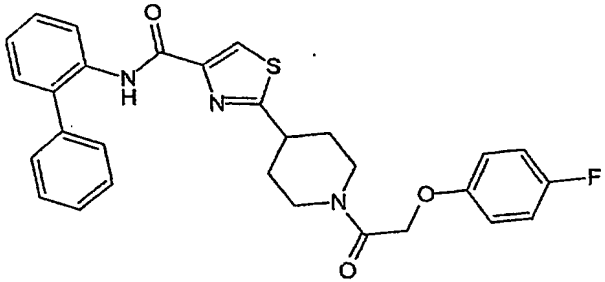
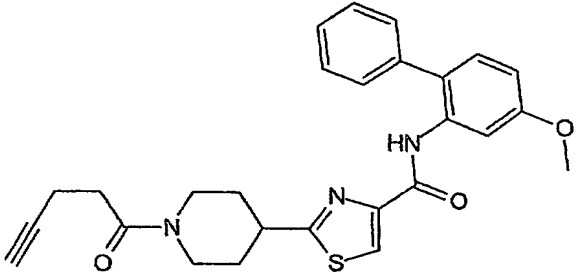
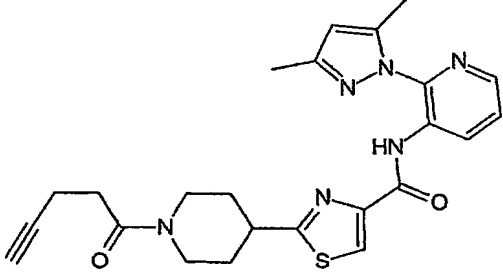
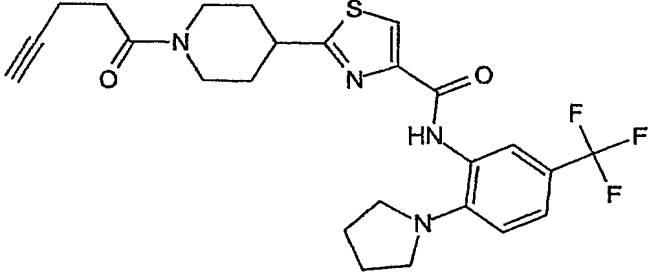
N°	FORMULE	RMN ou Masse
548		
549		
550		
551		

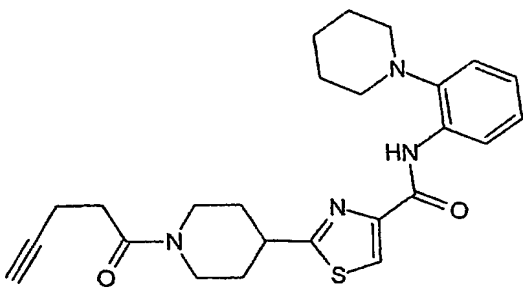
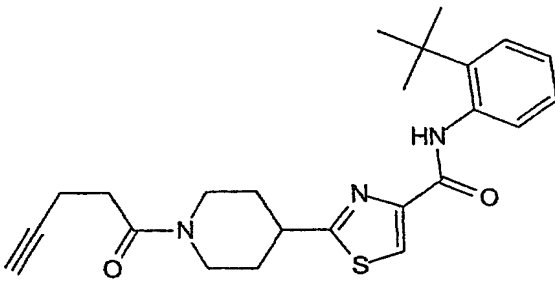
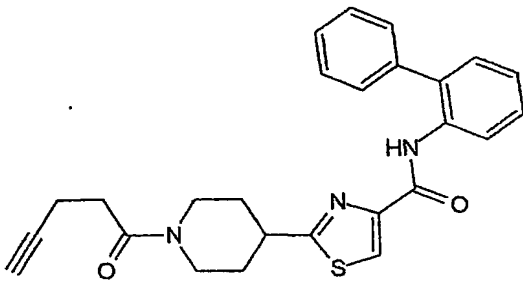
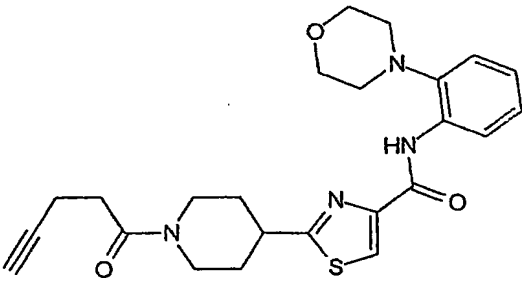


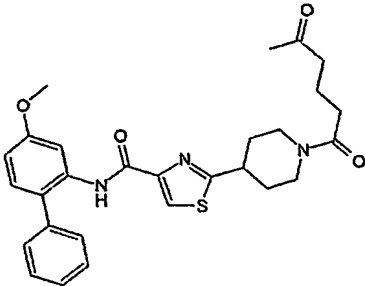
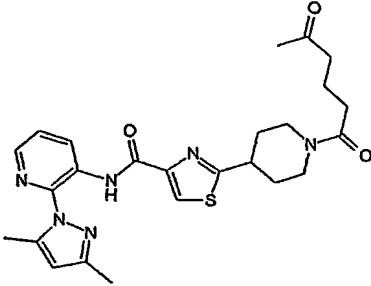
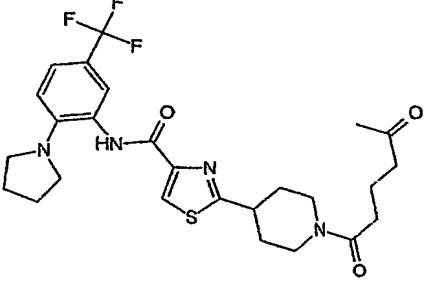
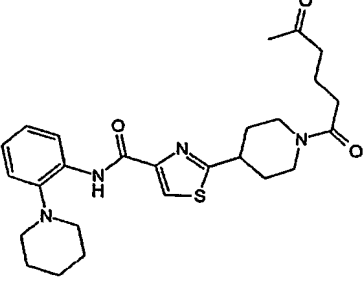
N°	FORMULE	RMN ou Masse
552		
553		
554		
555		

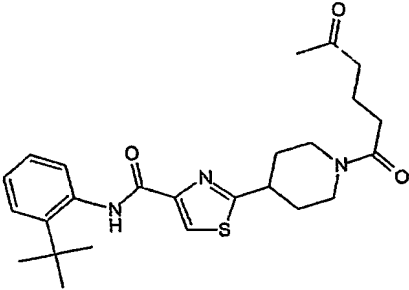
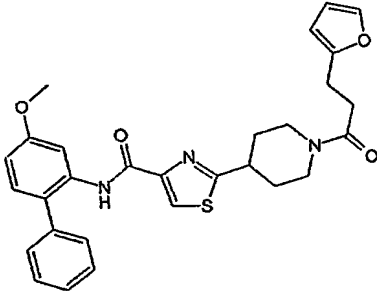
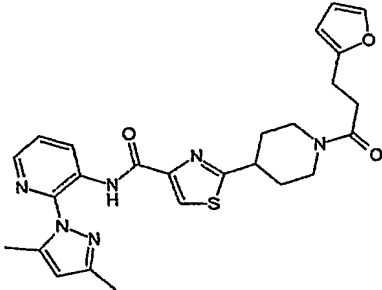
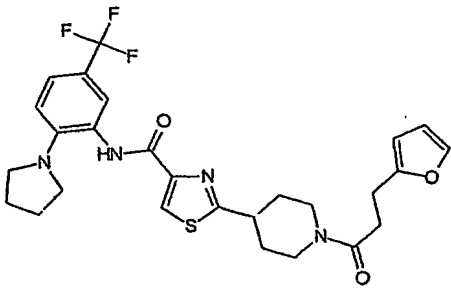
N°	FORMULE	RMN ou Masse
556		
557		
558		
559		



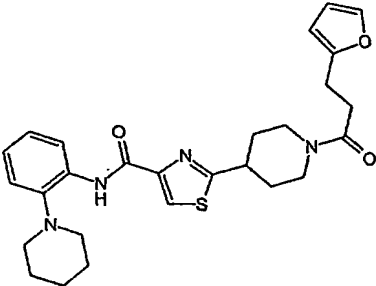
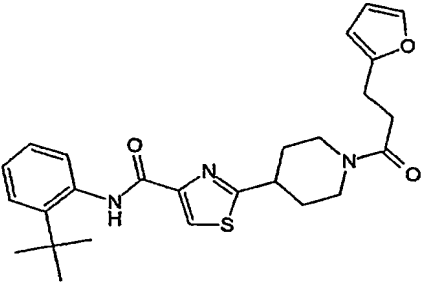
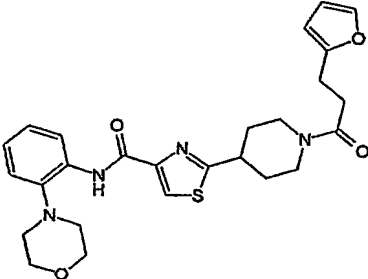
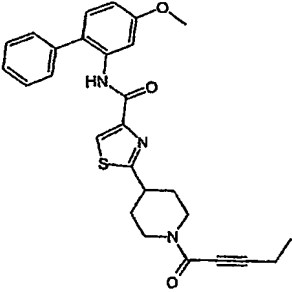
N°	FORMULE	RMN ou Masse
560		
561		
562		
563		

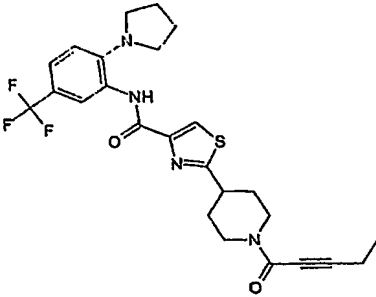
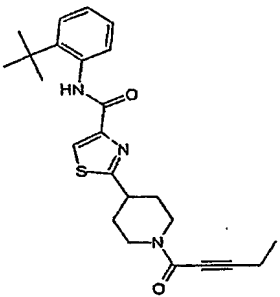
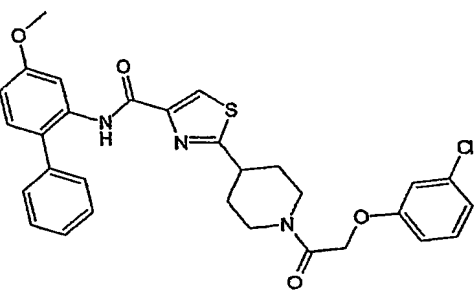
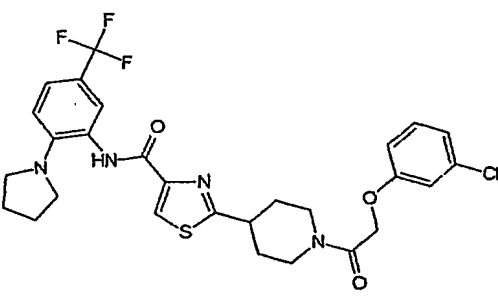
N°	FORMULE	RMN ou Masse
564		
565		
566		
567		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
568		
569		
570		
571		

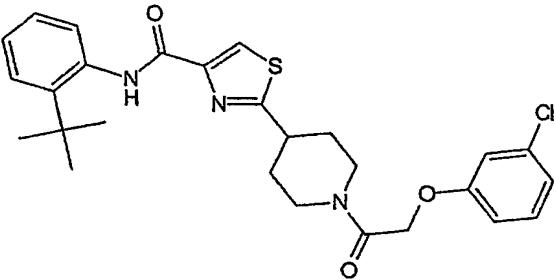
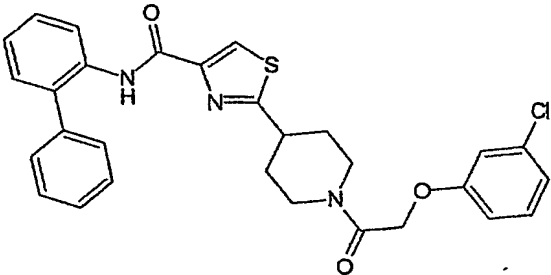
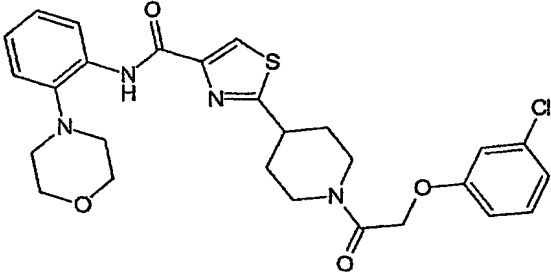
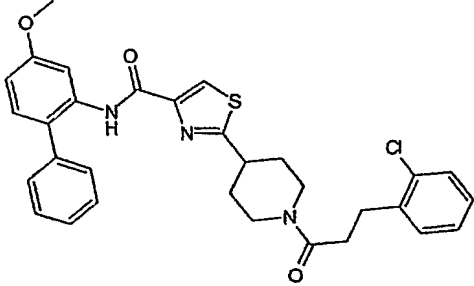
N°	FORMULE	RMN ou Masse
572		
573		
574		
575		

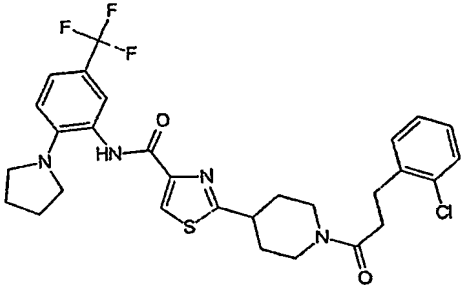
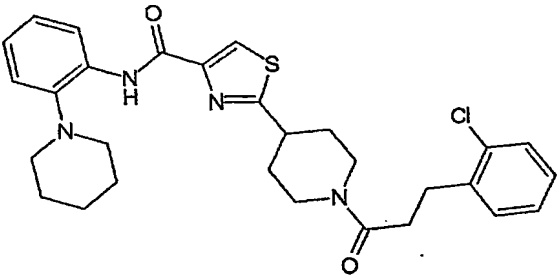
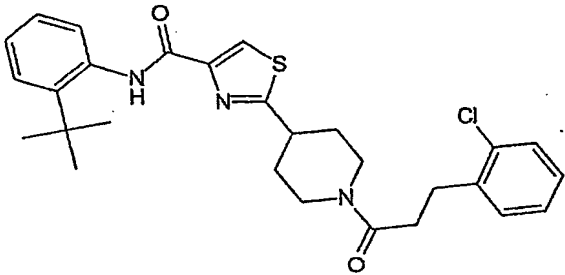
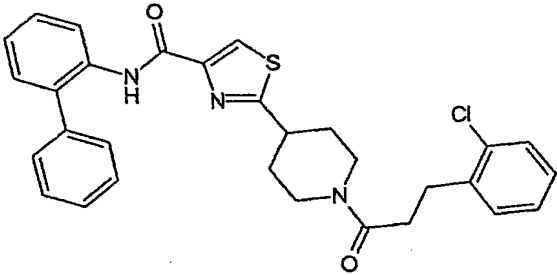


N°	FORMULE	RMN ou Masse
576		
577		
578		
579		

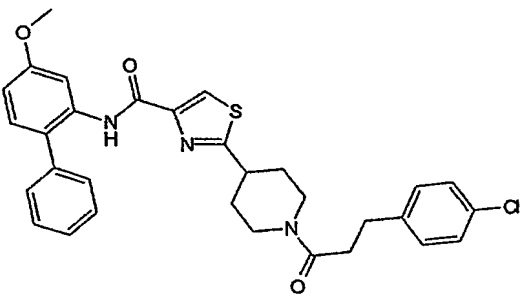
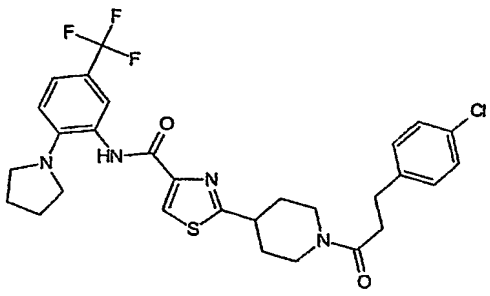
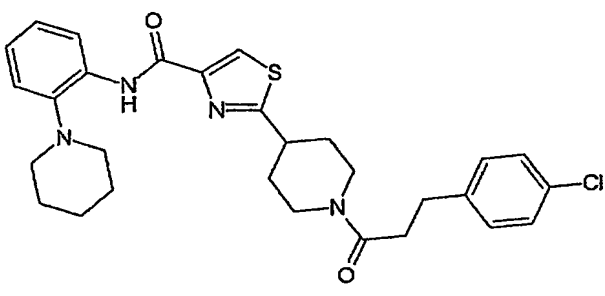
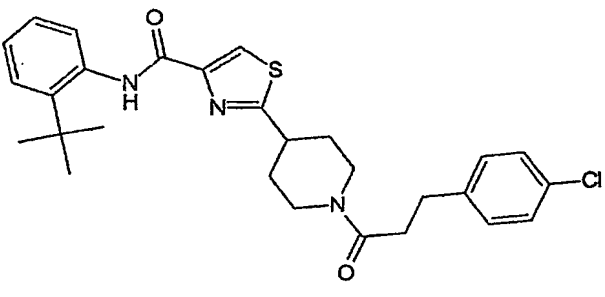
N°	FORMULE	RMN ou Masse
580		
581		
582		
583		

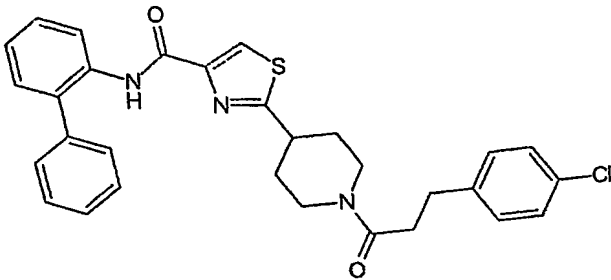
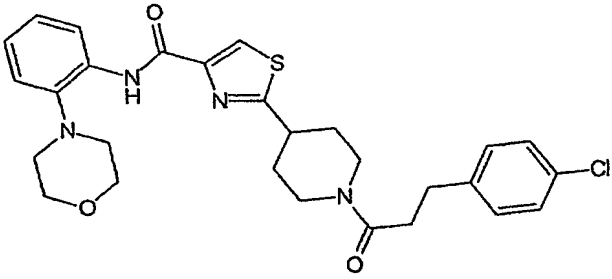
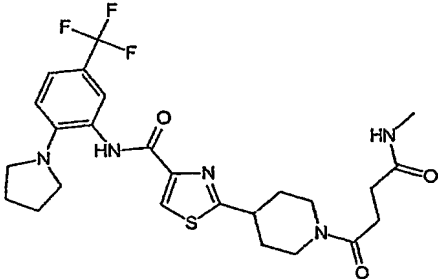
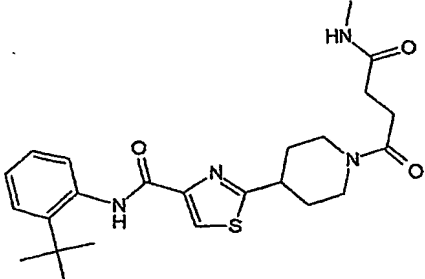


N°	FORMULE	RMN ou Masse
584		
585		
586		
587		

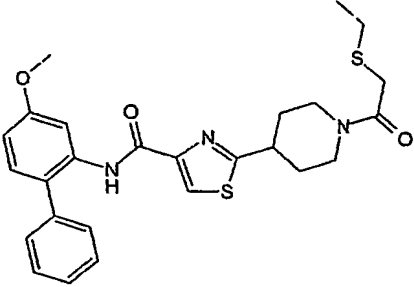
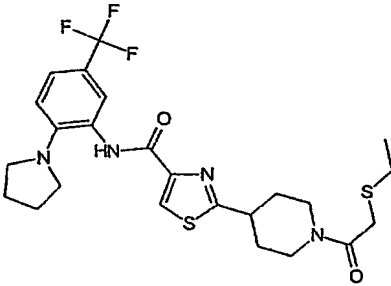
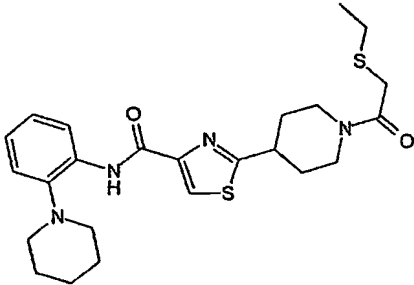
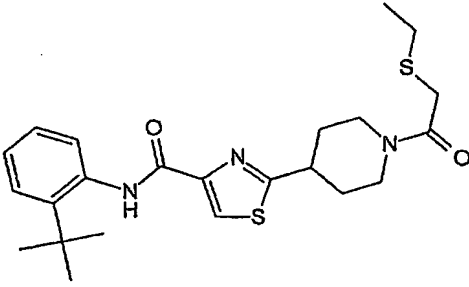
N°	FORMULE	RMN ou Masse
588		
589		
590		
591		

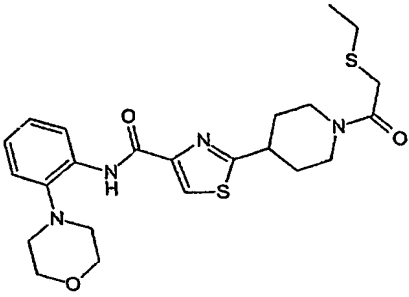
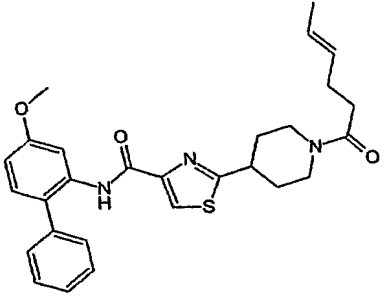
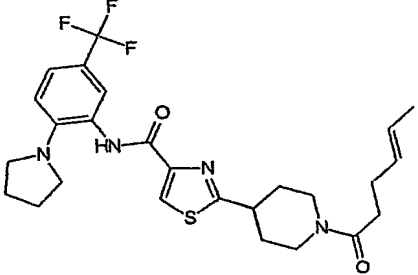
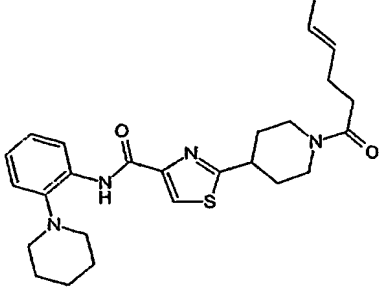


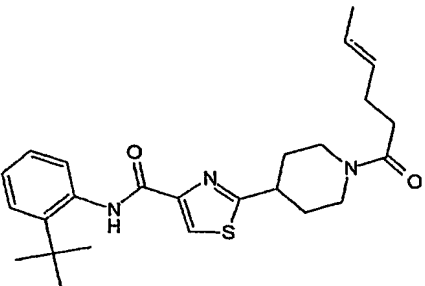
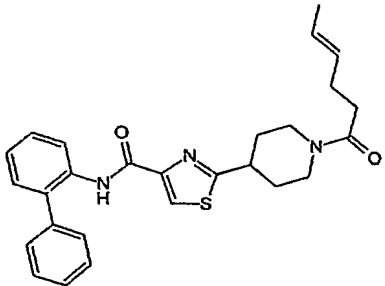
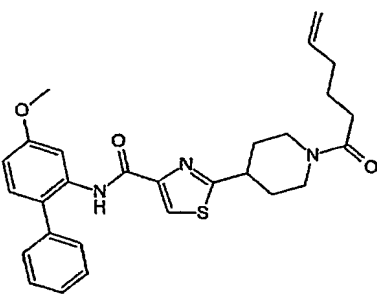
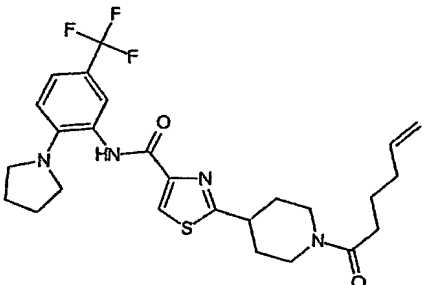
N°	FORMULE	RMN ou Masse
592		
593		
594		
595		

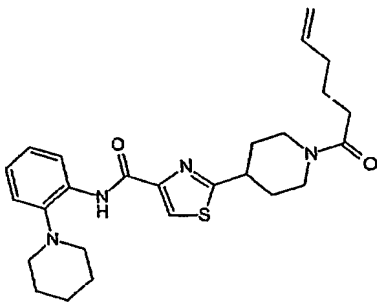
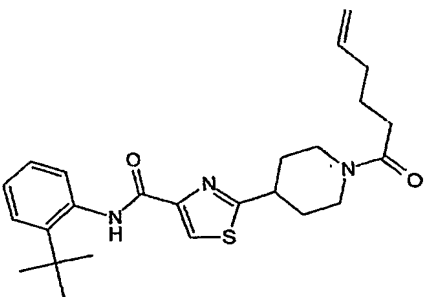
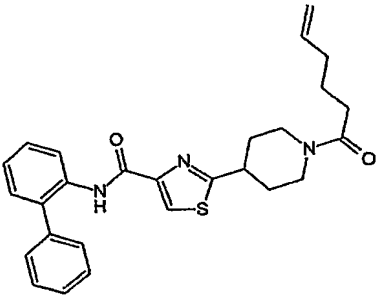
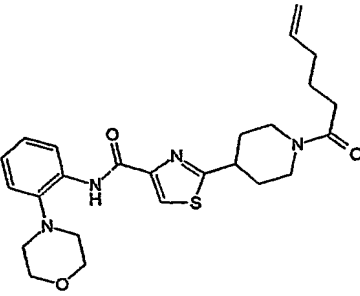
N°	FORMULE	RMN ou Masse
596		
597		
598		
599		



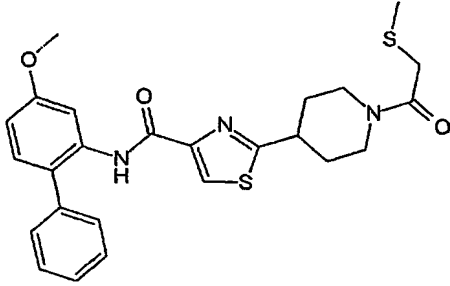
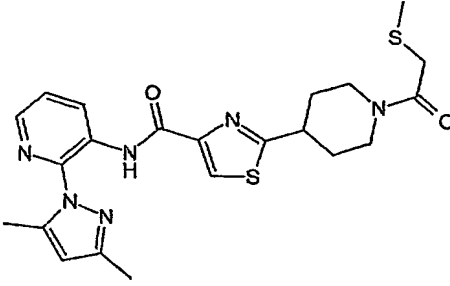
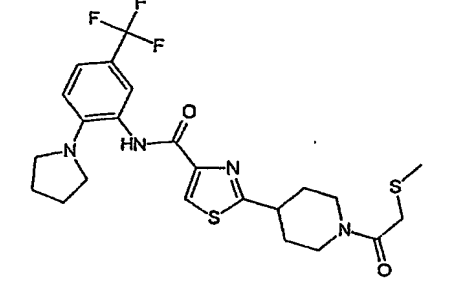
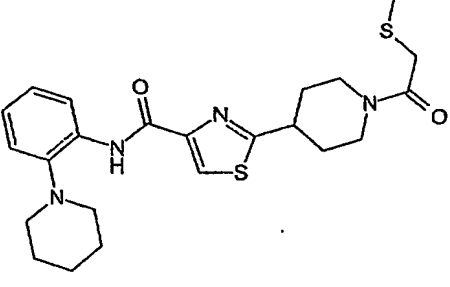
N°	FORMULE	RMN ou Masse
600		
601		
602		
603		

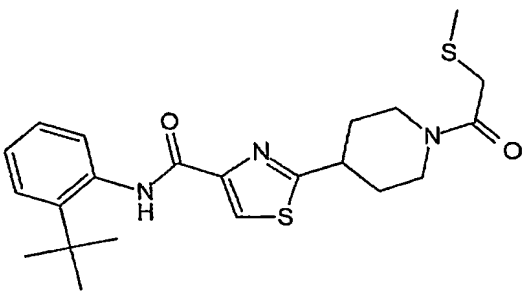
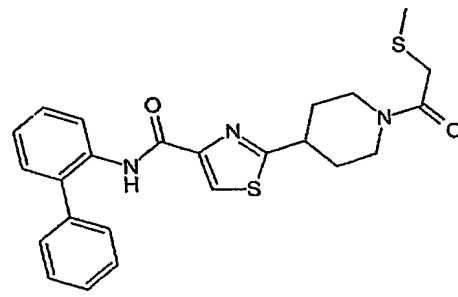
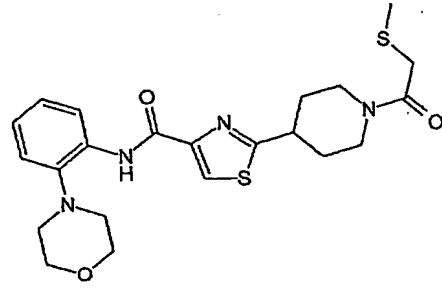
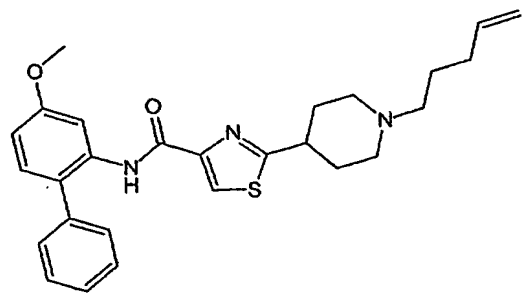
N°	FORMULE	RMN ou Masse
604		
605		
606		
607		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
608	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1)NC(=O)c2cc(sc2C3CCN(CC3)CC/C=C/C)C</chem>	
609	 <chem>CC(C)C=CCCC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(sc2C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4)C</chem>	
610	 <chem>COc1ccc(cc1-c2ccccc2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CC4)CC/C=C/C)C</chem>	
611	 <chem>CC(C)C=CCCC(=O)N1CCN(CC1)c2cc(sc2C(=O)Nc3ccc(cc3)N4CCCC4)C(F)(F)F</chem>	

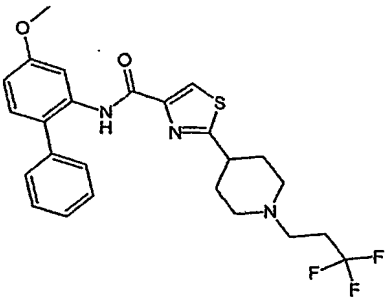
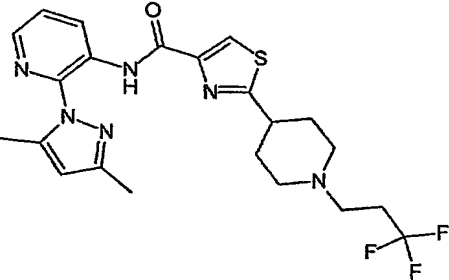
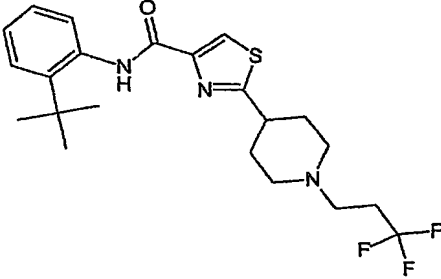
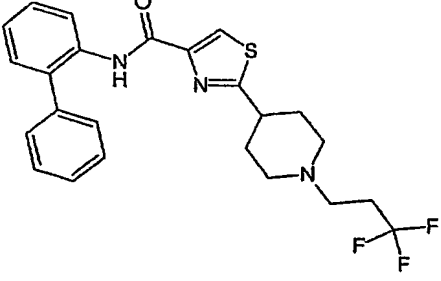
N°	FORMULE	RMN ou Masse
612		
613		
614		
615		

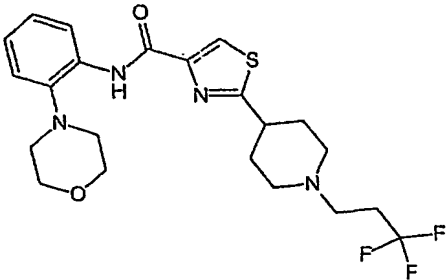
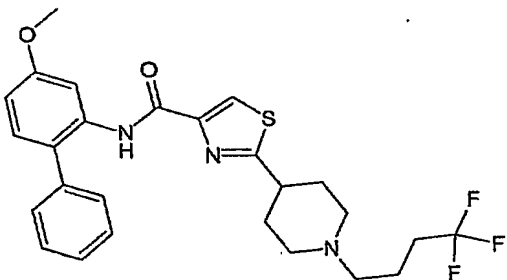
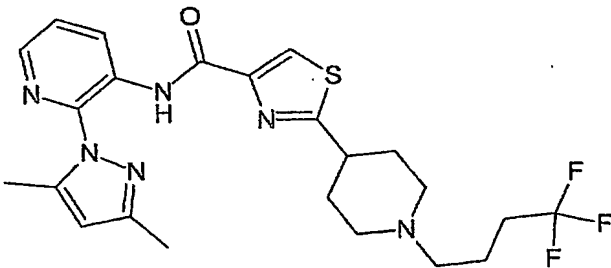
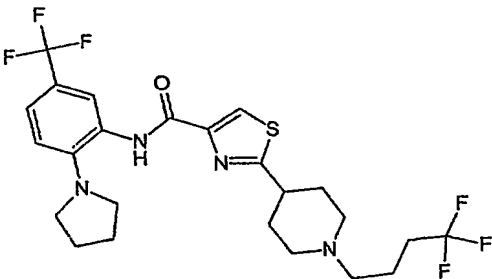


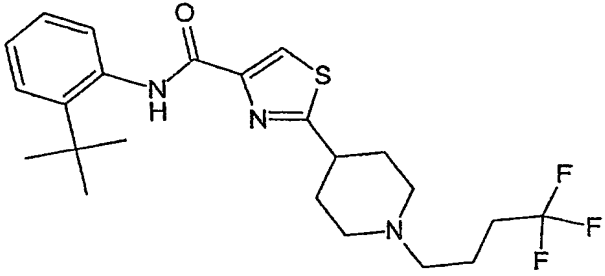
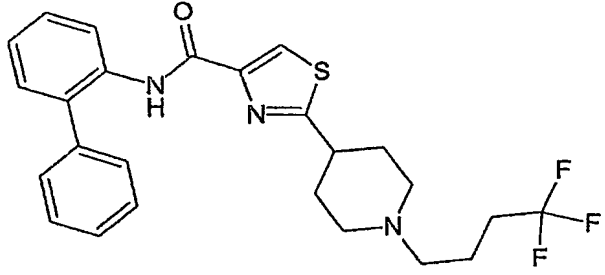
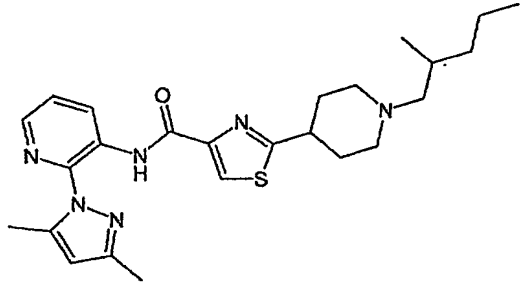
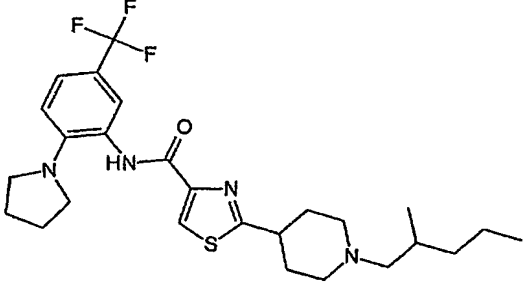
N°	FORMULE	RMN ou Masse
616		
617		
618		
619		

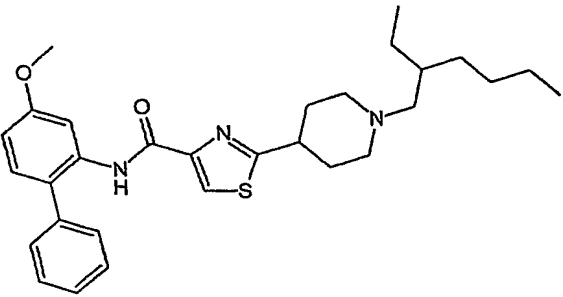
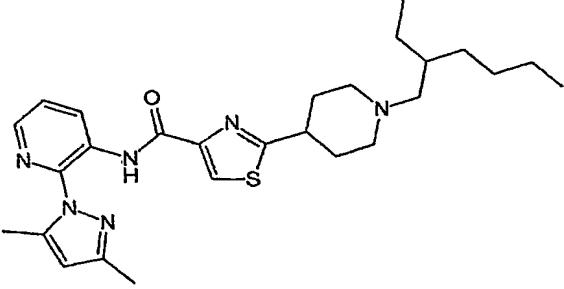
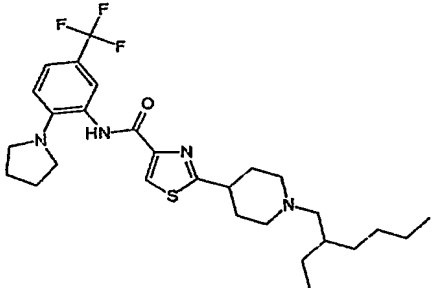
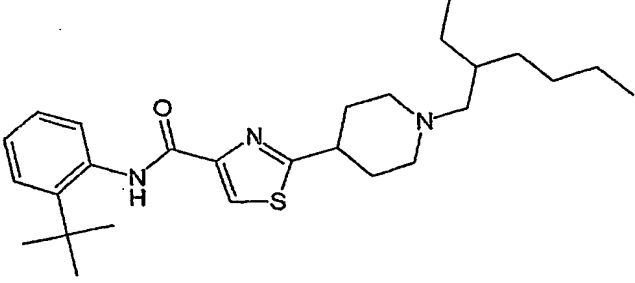
N°	FORMULE	RMN ou Masse
620		
621		
622		
623		



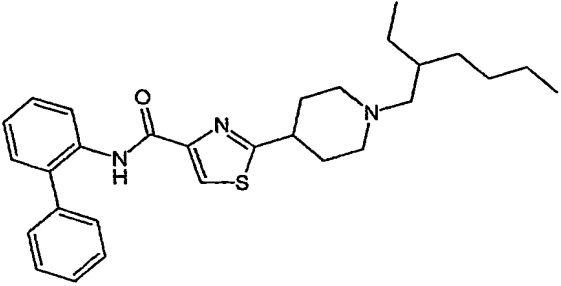
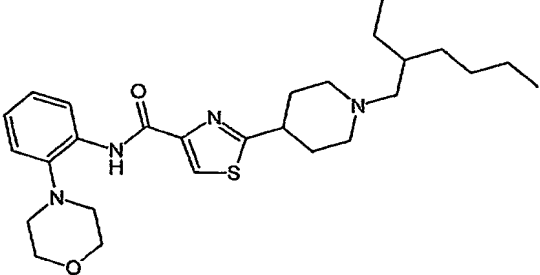
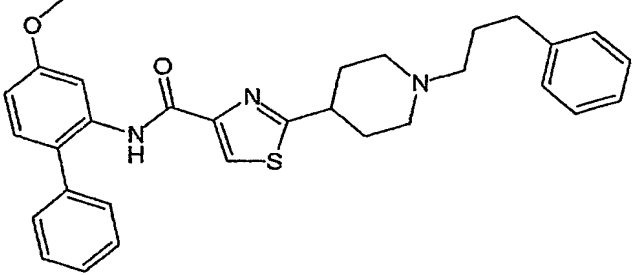
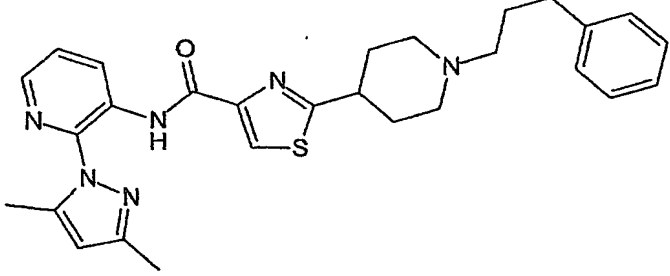
N°	FORMULE	RMN ou Masse
624		
625		
626		
627		

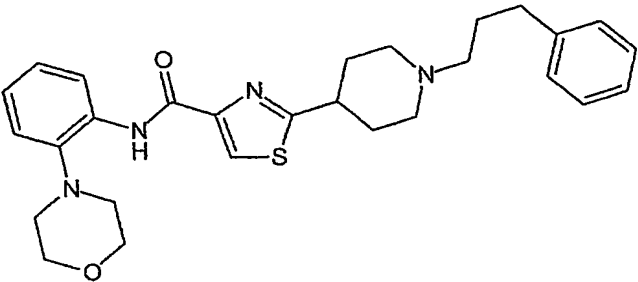
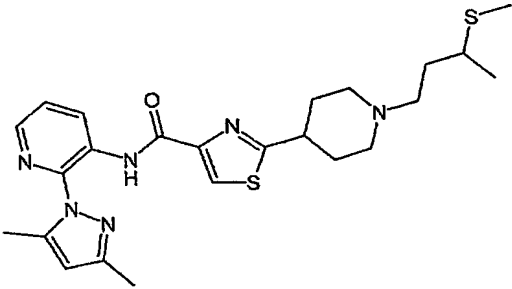
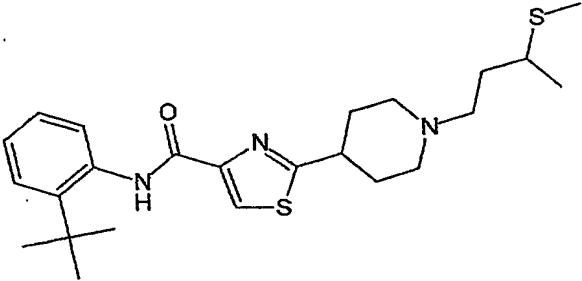
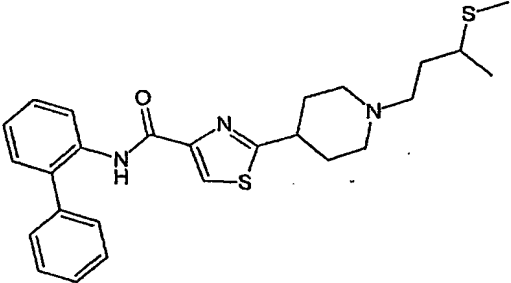
N°	FORMULE	RMN ou Masse
628		
629		
630		
631		

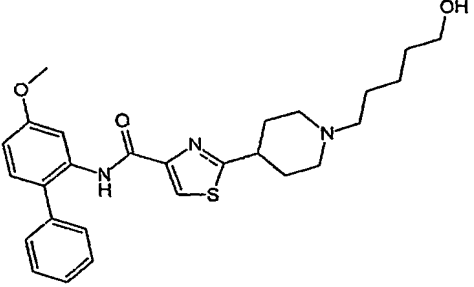
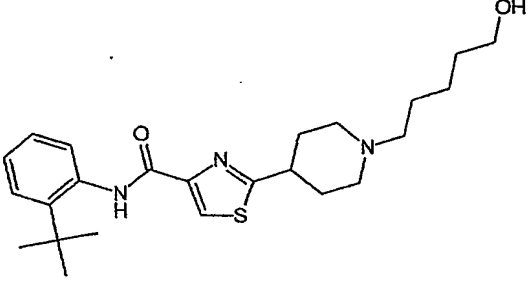
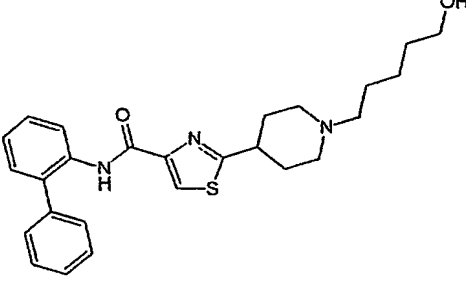
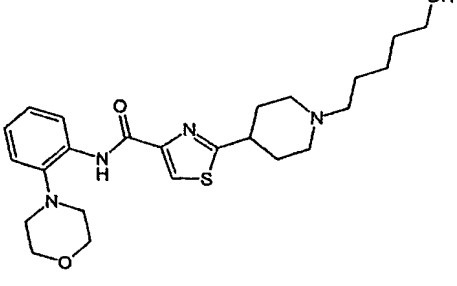
N°	FORMULE	RMN ou Masse
632	 <chem>CC(C)(C)NC(=O)c1ccsc1C2CCN(CC2)CCCF(F)F</chem>	
633	 <chem>c1ccccc1C2=CC=CC=C2NC(=O)c3ccsc3C4CCN(CC4)CCCF(F)F</chem>	
634	 <chem>CC1=CN=C(C)N1C2=CC=CC=N2C(=O)c3ccsc3C4CCN(CC4)CC(C)CC</chem>	
635	 <chem>CC1=CN=C(C2=CC=C(C=C2)N3CCNCC3)N1C(=O)c4ccsc4C5CCN(CC5)CC(C)CC</chem>	

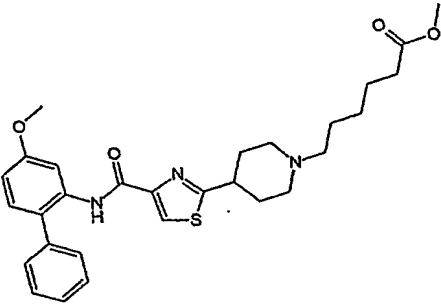
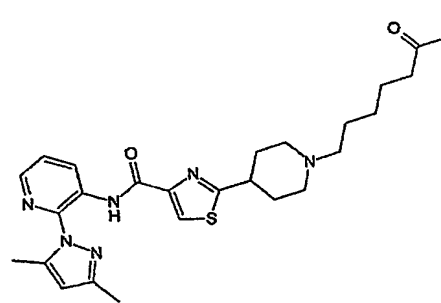
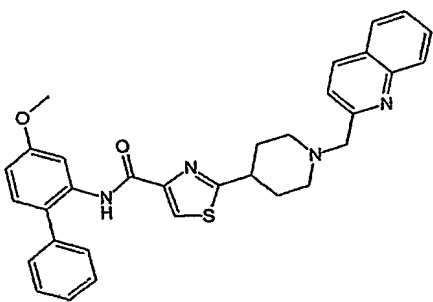
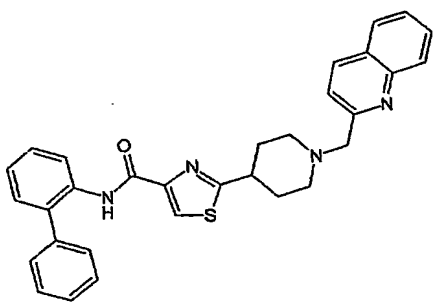
N°	FORMULE	RMN ou Masse
636		
637		
638		
639		

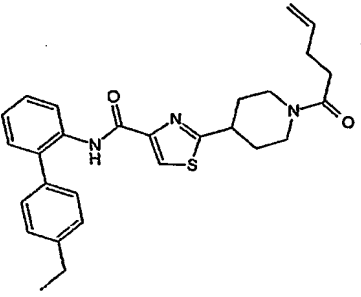
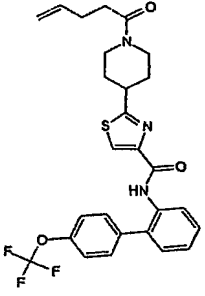
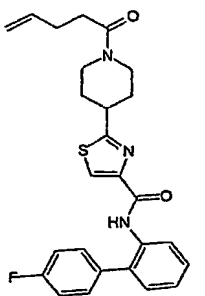
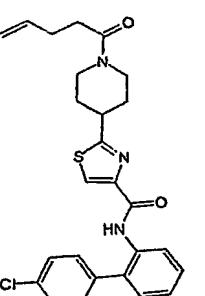


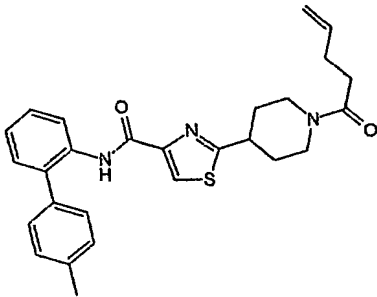
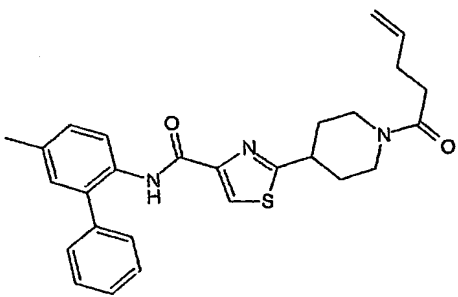
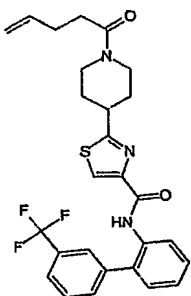
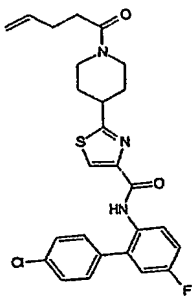
N°	FORMULE	RMN ou Masse
640		
641		
642		
643		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
644		
645		
646		
647		

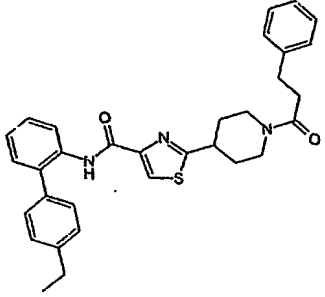
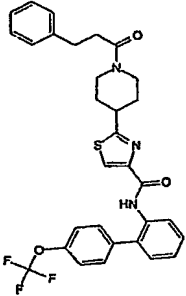
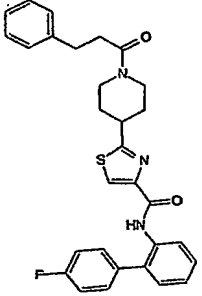
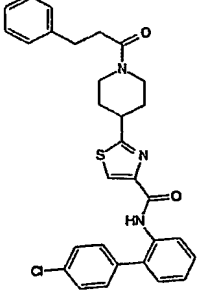
N°	FORMULE	RMN ou Masse
648	 <chem>COc1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem>	
649	 <chem>CC(C)(C)c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem>	
650	 <chem>c1ccc(cc1C2=CC=CC=C2)NC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CCCO)CC4)</chem>	
651	 <chem>C1CCN(CCCO)CC1c2cc(sc2C3=CC=CC=C3N4CCOCC4)</chem>	

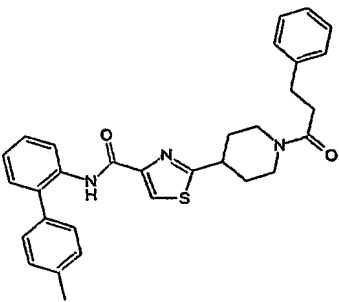
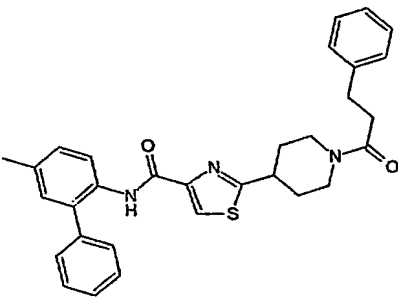
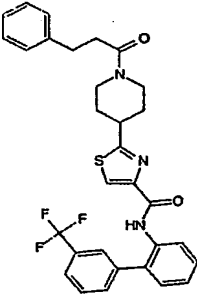
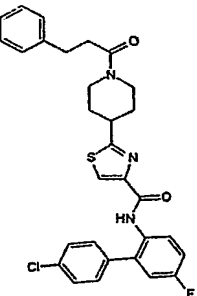
N°	FORMULE	RMN ou Masse
652		
653		
654		
655		

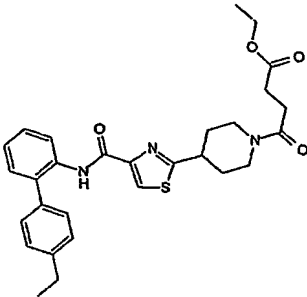
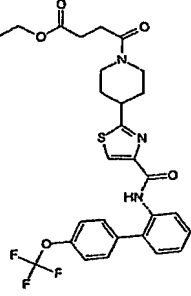
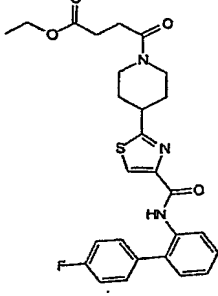
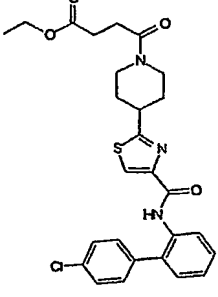
N°	FORMULE	RMN ou Masse
656	 <chem>CCc1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=O)NNC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CC4)C(=O)OCC=C)</chem>	
657	 <chem>COc1ccc(cc1OC(F)(F)F)-c2ccccc2C(=O)NNC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CC4)C(=O)OCC=C)</chem>	
658	 <chem>Fc1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=O)NNC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CC4)C(=O)OCC=C)</chem>	
659	 <chem>Clc1ccc(cc1)-c2ccccc2C(=O)NNC(=O)c3cc(sc3C4CCN(CC4)C(=O)OCC=C)</chem>	

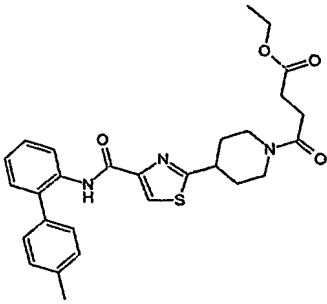
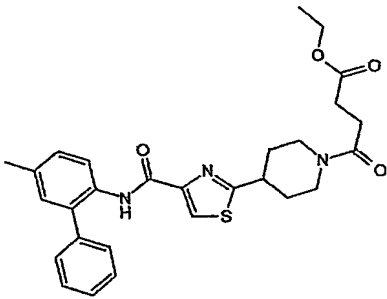
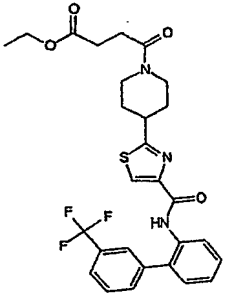
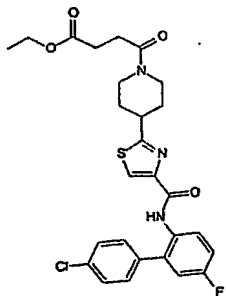
N°	FORMULE	RMN ou Masse
660		
661		
662		
663		



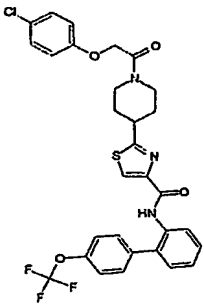
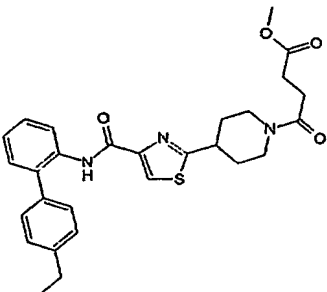
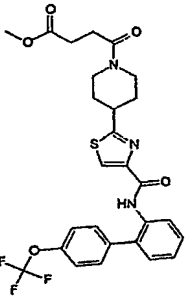
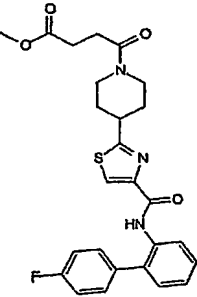
N°	FORMULE	RMN ou Masse
664		
665		
666		
667		

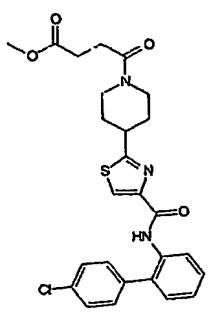
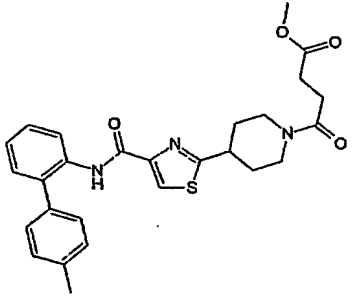
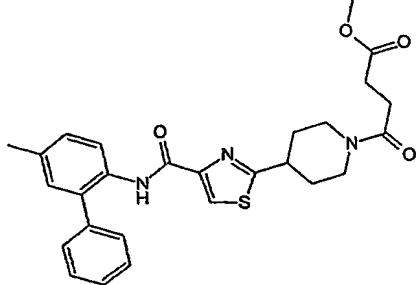
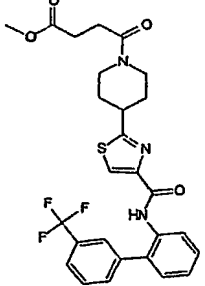
N°	FORMULE	RMN ou Masse
668		
669		
670		
671		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
672		
673		
674		
675		

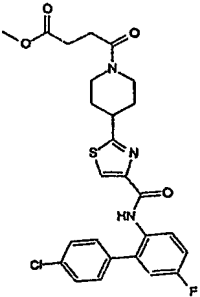
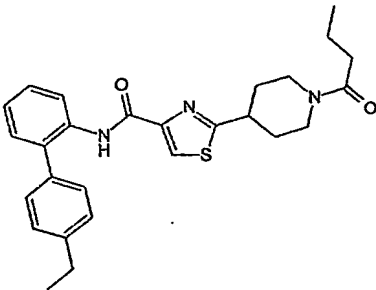
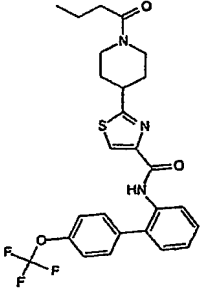
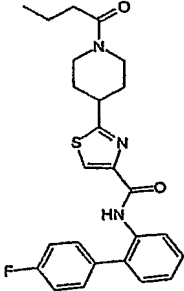
N°	FORMULE	RMN ou Masse
676		
677		
678		
679		

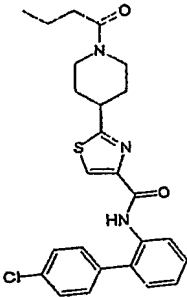
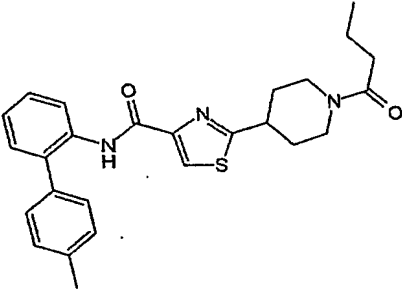
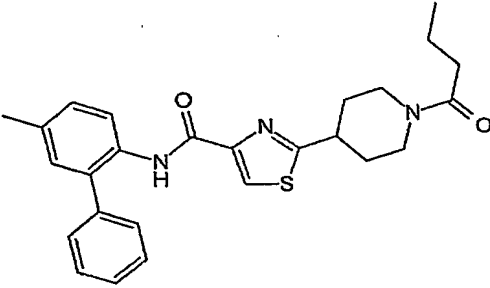
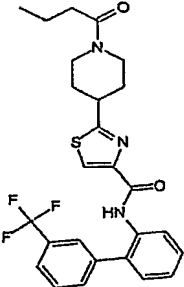


N°	FORMULE	RMN ou Masse
680		
681		
682		
683		

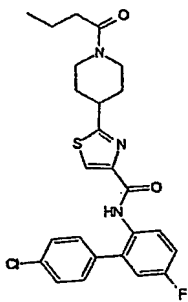
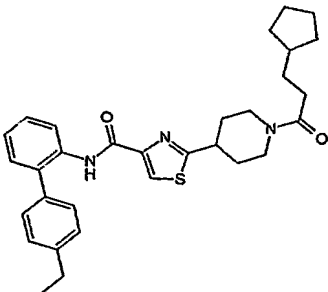
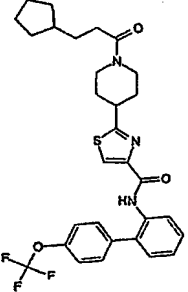
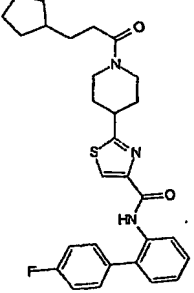
N°	FORMULE	RMN ou Masse
684		
685		
686		
687		

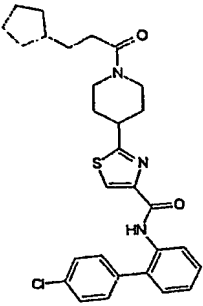
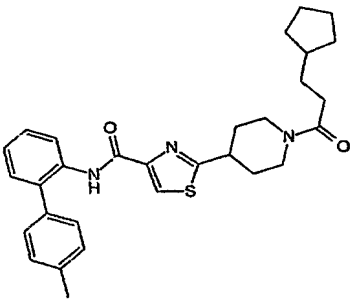
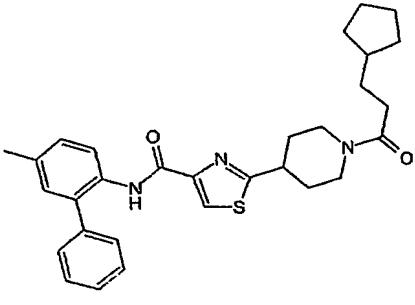
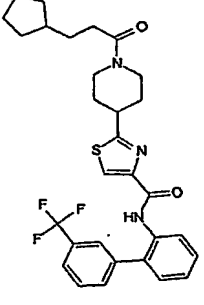


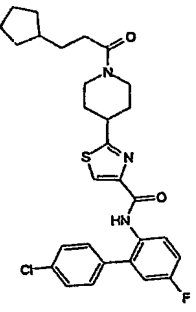
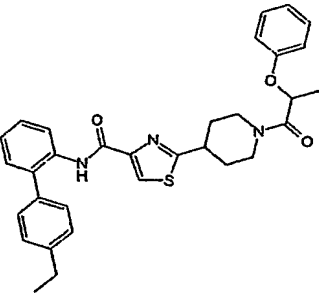
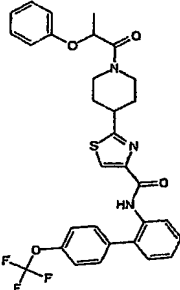
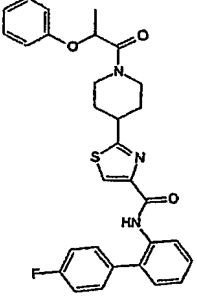
N°	FORMULE	RMN ou Masse
688		
689		
690		
691		

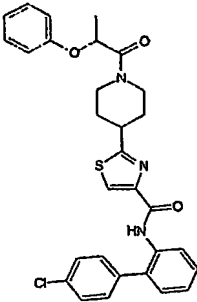
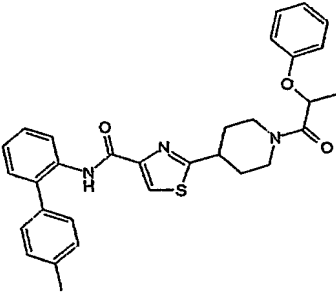
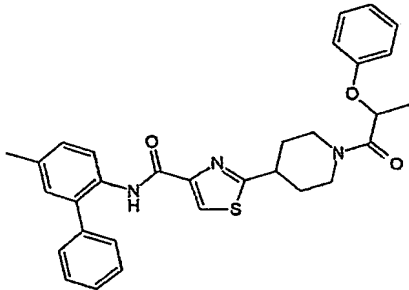
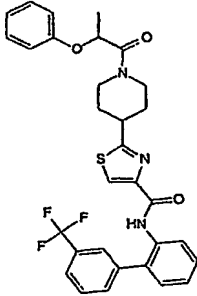
N°	FORMULE	RMN ou Masse
692		
693		
694		
695		

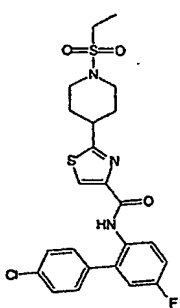
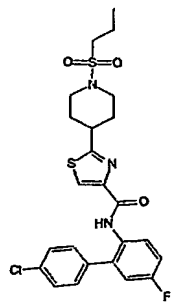
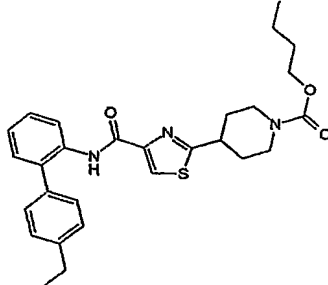
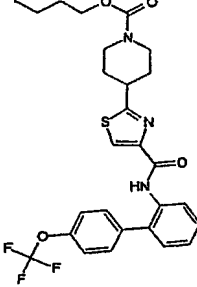


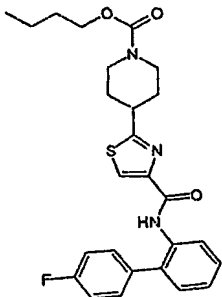
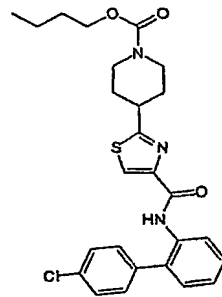
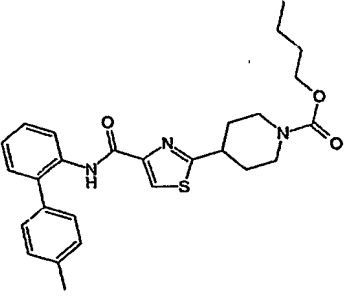
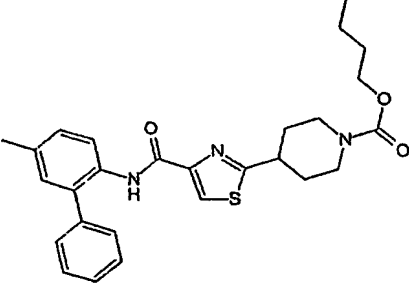
N°	FORMULE	RMN ou Masse
696		
697		
698		
699		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
700		
701		
702		
703		

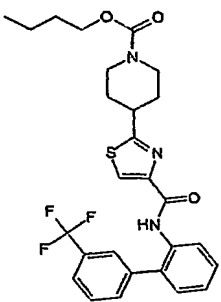
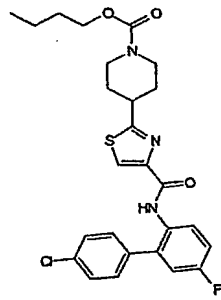
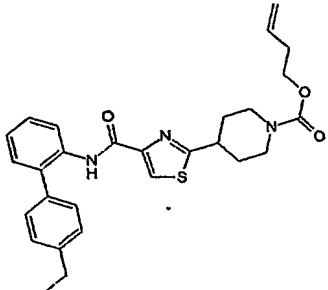
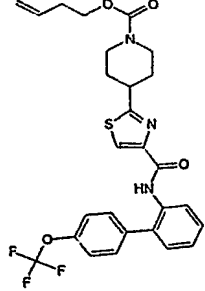
N°	FORMULE	RMN ou Masse
704		
705		
706		
707		

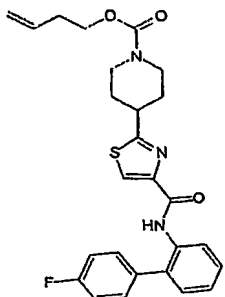
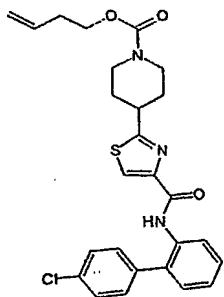
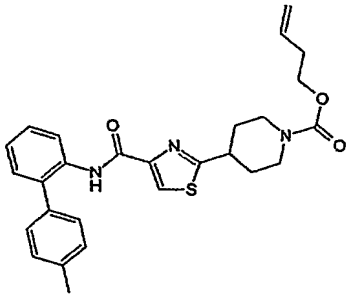
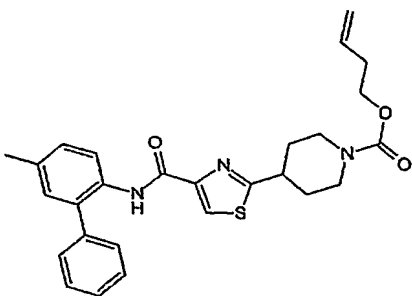
N°	FORMULE	RMN ou Masse
708		
709		
710		
711		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
712		
713		
714		
715		

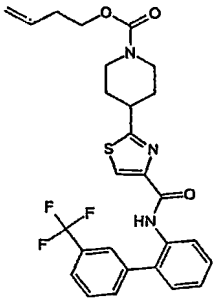
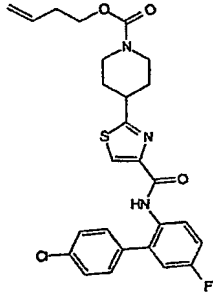
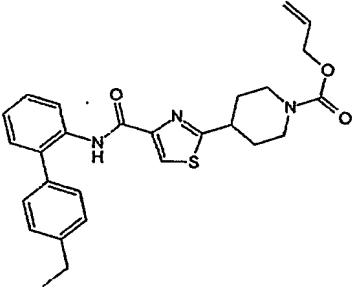
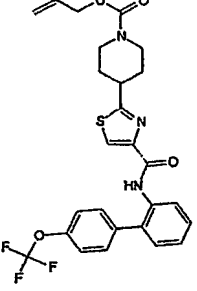
N°	FORMULE	RMN ou Masse
716		
717		
718		
719		

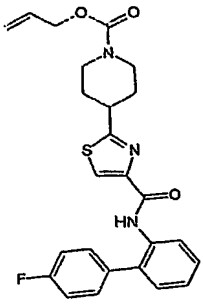
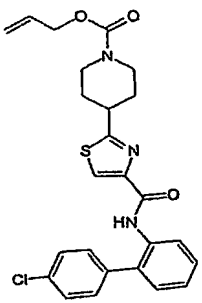
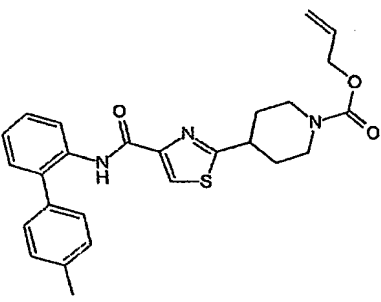
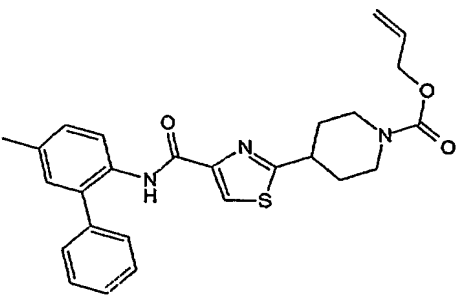


N°	FORMULE	RMN ou Masse
720		
721		
722		
723		

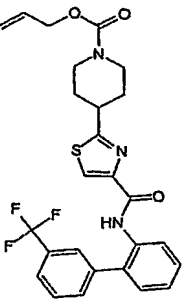
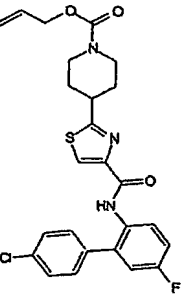
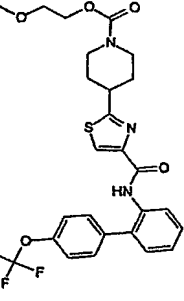
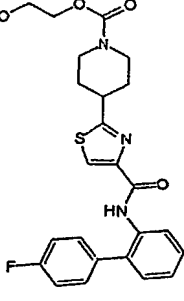
N°	FORMULE	RMN ou Masse
724		
725		
726		
727		

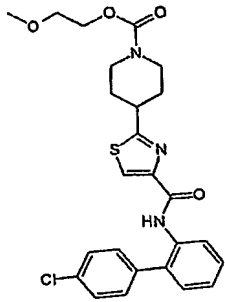
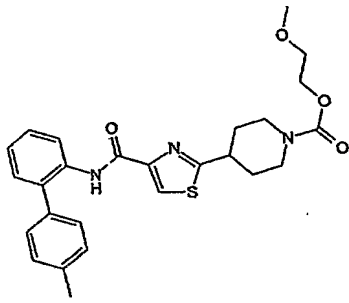
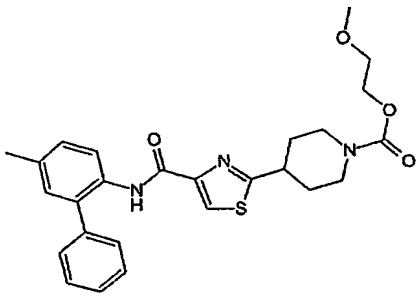
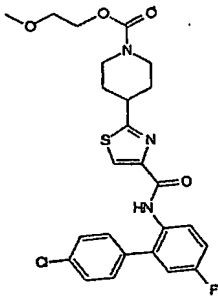


N°	FORMULE	RMN ou Masse
728		
729		
730		
731		

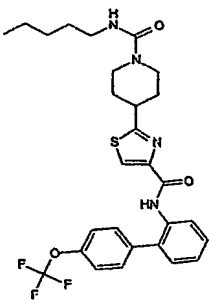
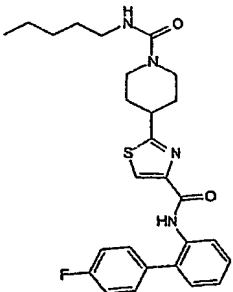
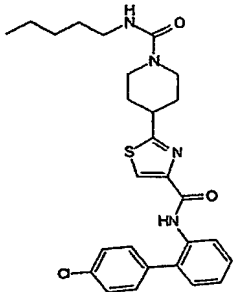
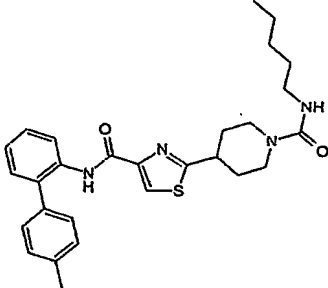
N°	FORMULE	RMN ou Masse
732		
733		
734		
735		

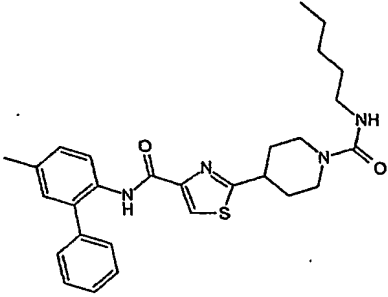
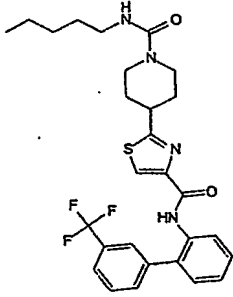
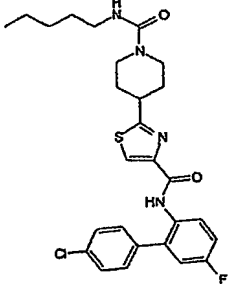
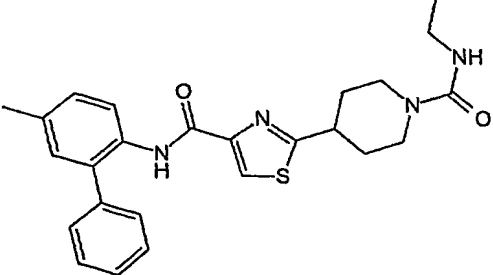


N°	FORMULE	RMN ou Masse
736		
737		
738		
739		

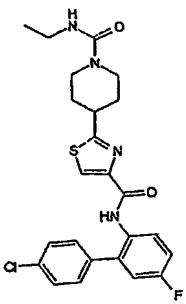
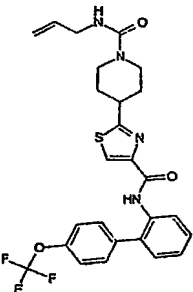
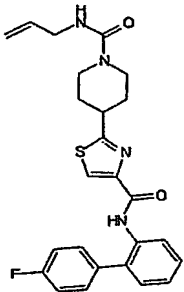
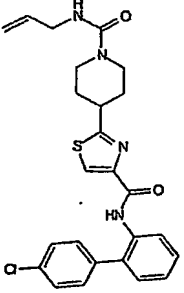
N°	FORMULE	RMN ou Masse
740		
741		
742		
743		

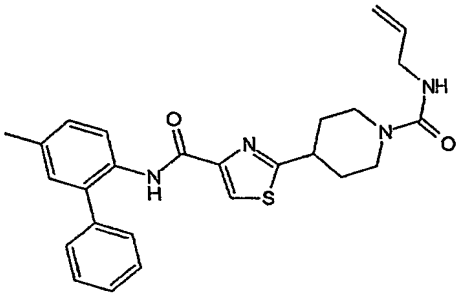
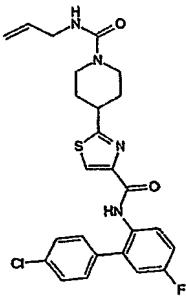
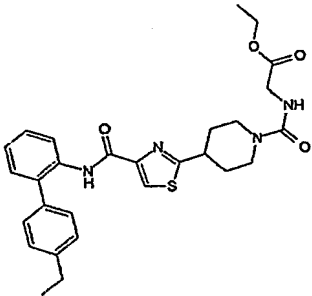
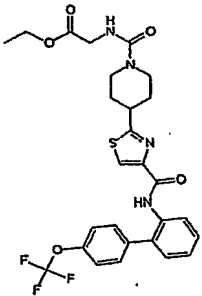


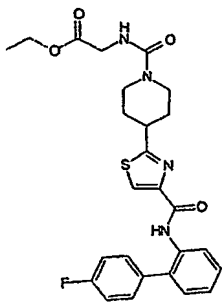
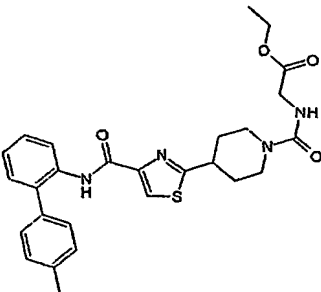
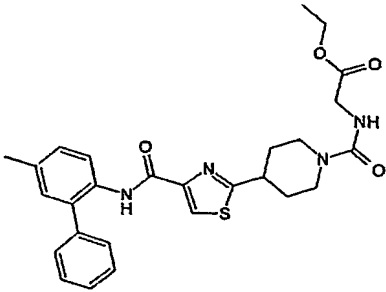
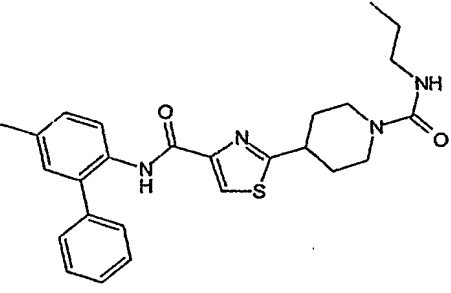
N°	FORMULE	RMN ou Masse
744		
745		
746		
747		

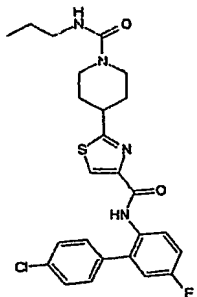
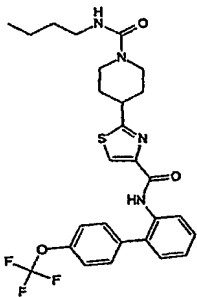
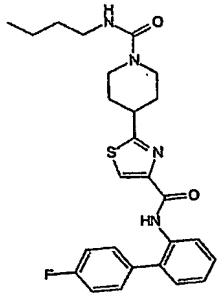
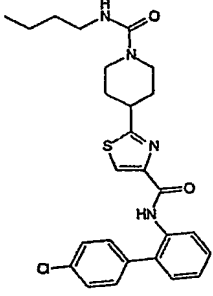
N°	FORMULE	RMN ou Masse
748		
749		
750		
751		



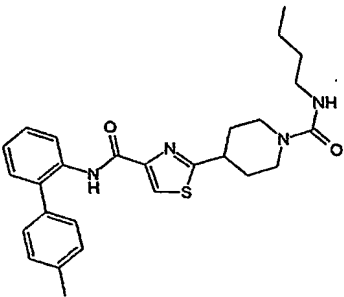
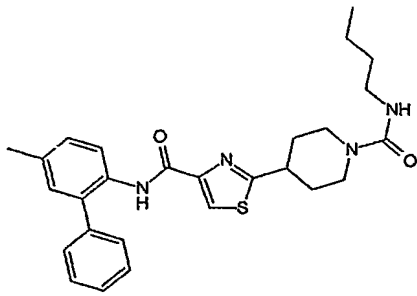
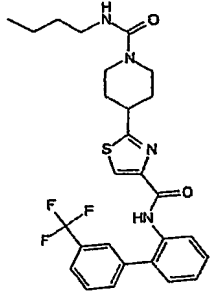
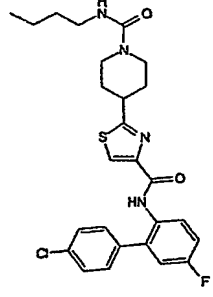
N°	FORMULE	RMN ou Masse
752		
753		
754		
755		

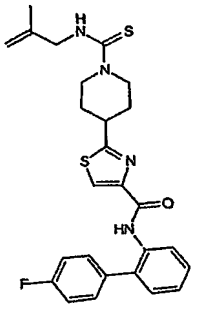
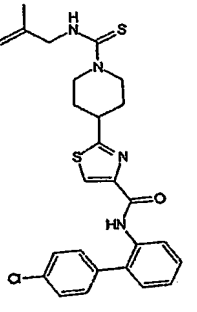
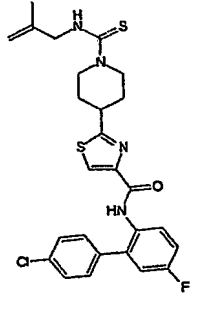
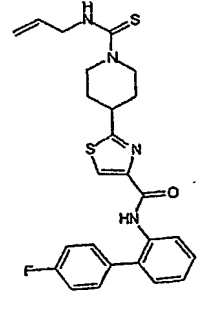
N°	FORMULE	RMN ou Masse
756		
757		
758		
759		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
760		
761		
762		
763		

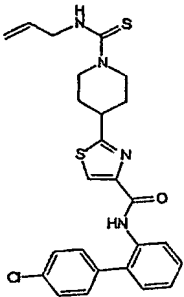
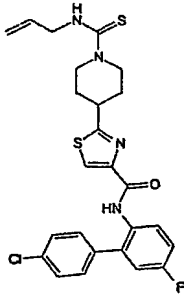
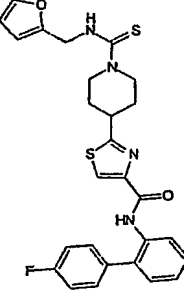
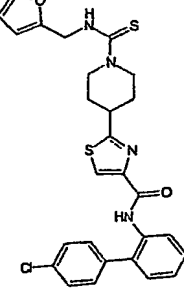
N°	FORMULE	RMN ou Masse
764		
765		
766		
767		

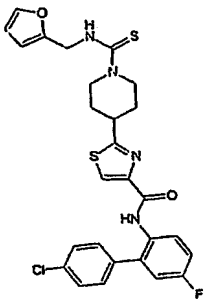
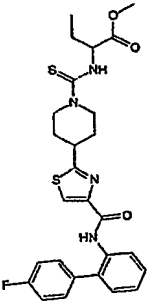
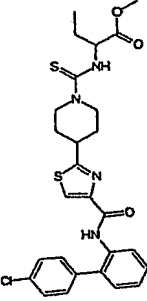
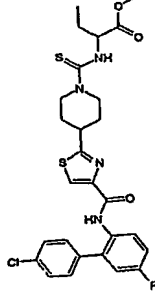


N°	FORMULE	RMN ou Masse
768		
769		
770		
771		

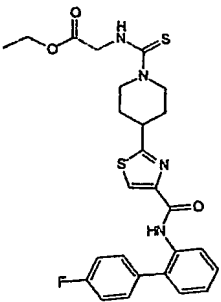
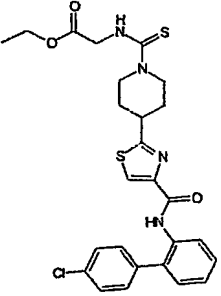
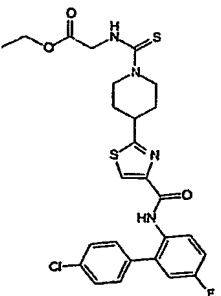
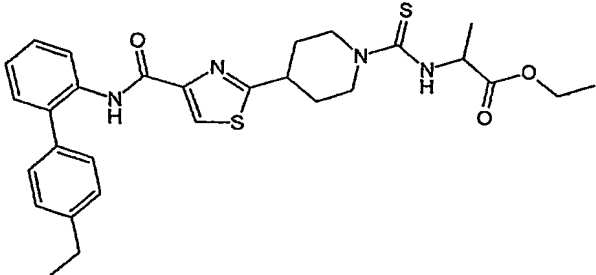
N°	FORMULE	RMN ou Masse
772		
773		
774		
775		

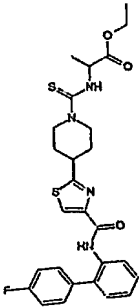
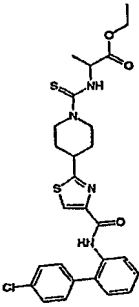
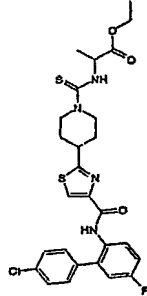
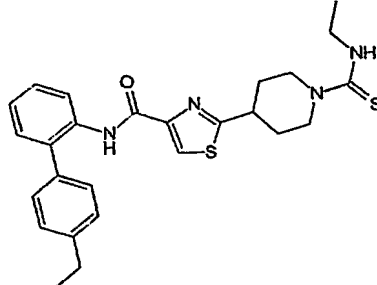


N°	FORMULE	RMN ou Masse
776		
777		
778		
779		

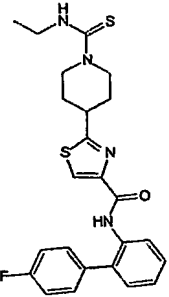
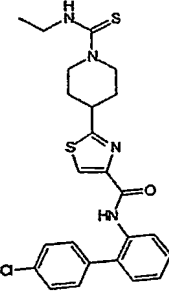
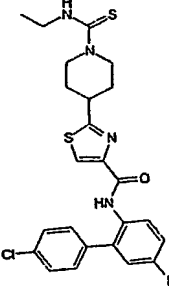
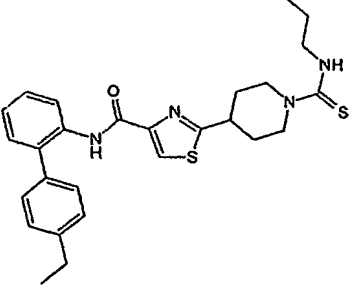
N°	FORMULE	RMN ou Masse
780		
781		
782		
783		

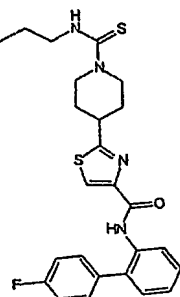
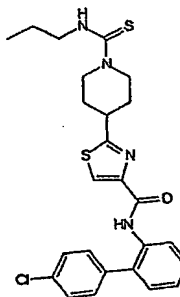
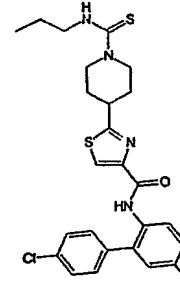
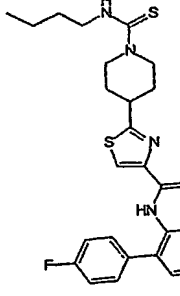


N°	FORMULE	RMN ou Masse
784		
785		
786		
787		

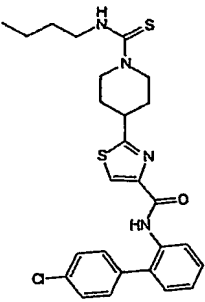
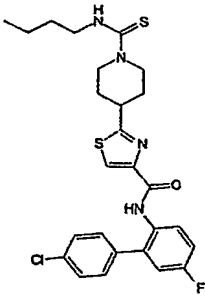
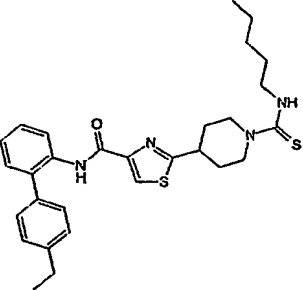
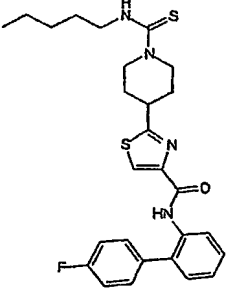
N°	FORMULE	RMN ou Masse
788		
789		
790		
791		

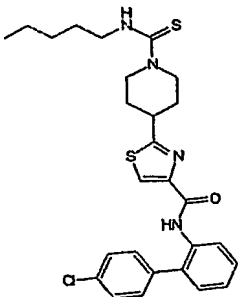
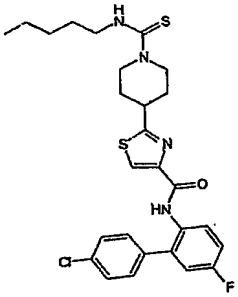
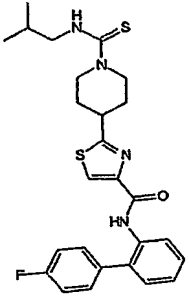
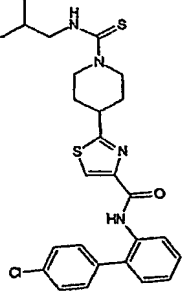


N°	FORMULE	RMN ou Masse
792		
793		
794		
795		

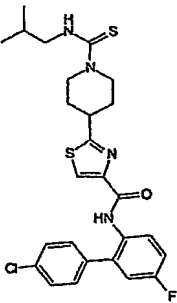
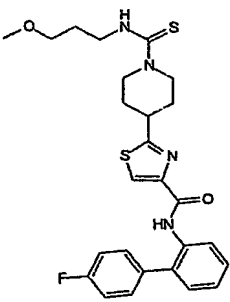
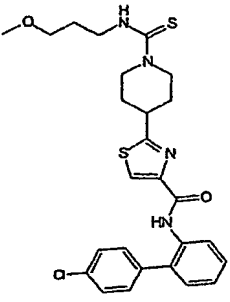
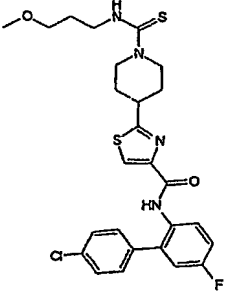
N°	FORMULE	RMN ou Masse
796		
797		
798		
799		

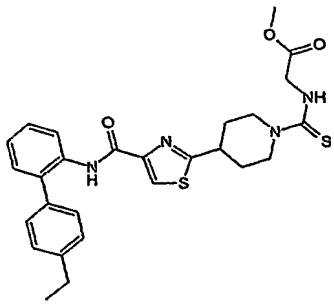
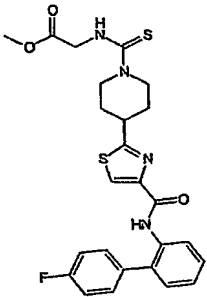
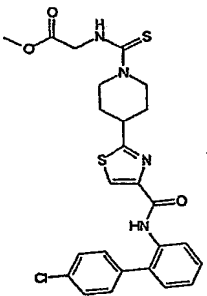
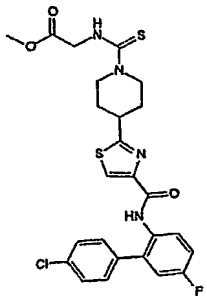


N°	FORMULE	RMN ou Masse
800		
801		
802		
803		

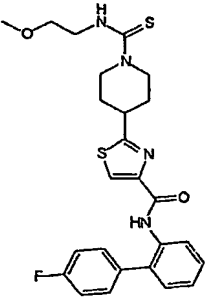
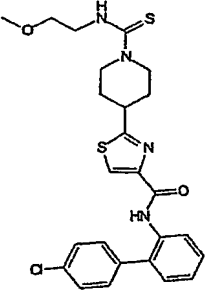
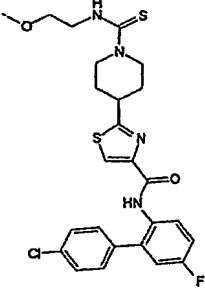
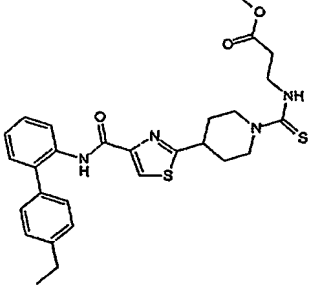
N°	FORMULE	RMN ou Masse
804		
805		
806		
807		

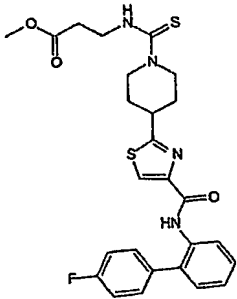
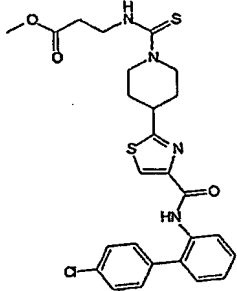
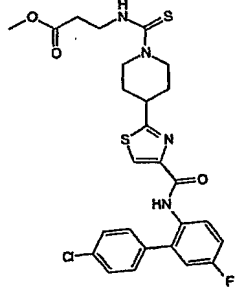
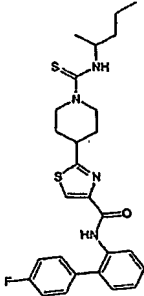


N°	FORMULE	RMN ou Masse
808		
809		
810		
811		

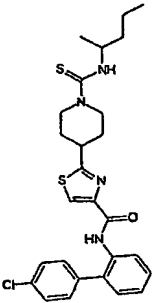
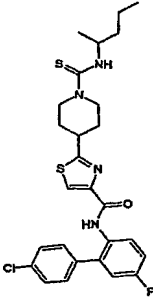
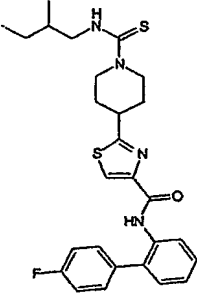
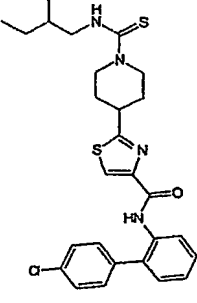
N°	FORMULE	RMN ou Masse
812		
813		
814		
815		

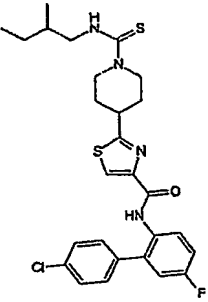
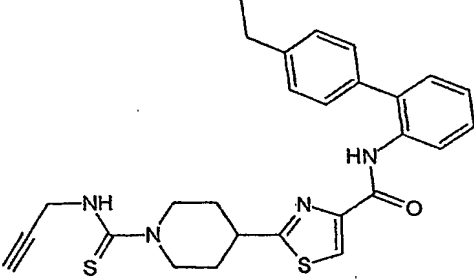
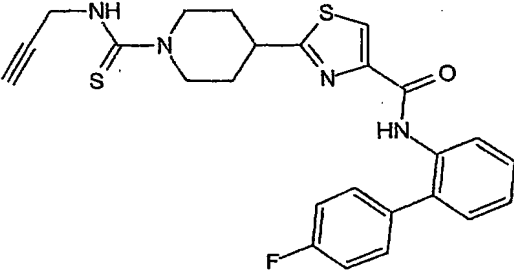
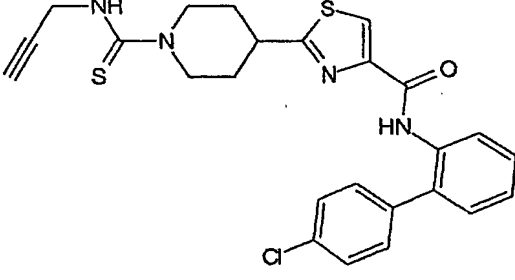


N°	FORMULE	RMN ou Masse
816		
817		
818		
819		

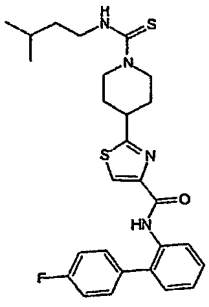
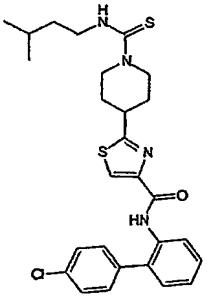
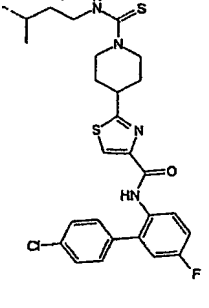
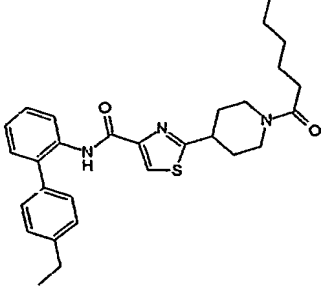
N°	FORMULE	RMN ou Masse
820		
821		
822		
823		

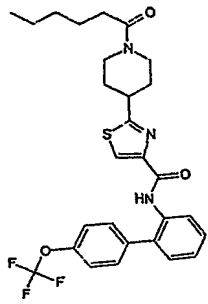
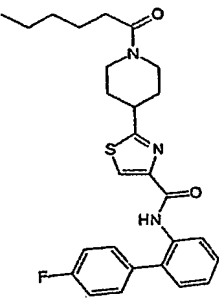
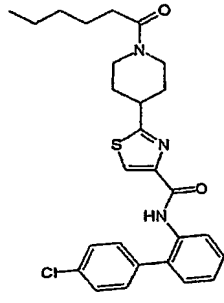
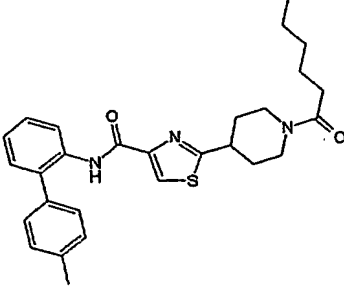


N°	FORMULE	RMN ou Masse
824		
825		
826		
827		

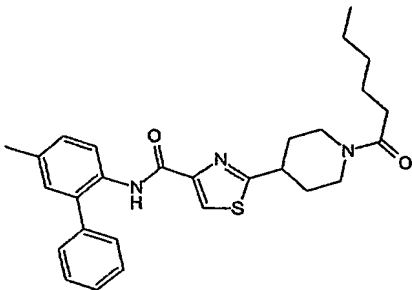
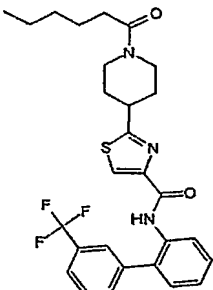
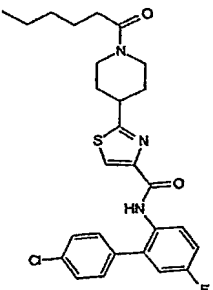
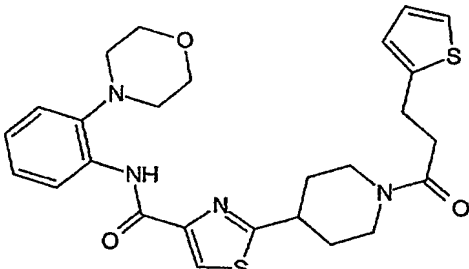
N°	FORMULE	RMN ou Masse
828		
829		
830		
831		

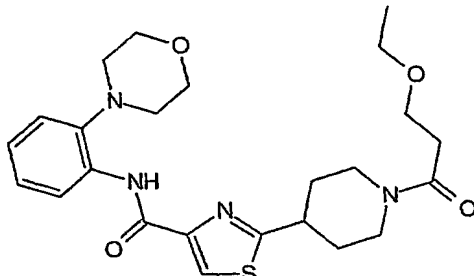
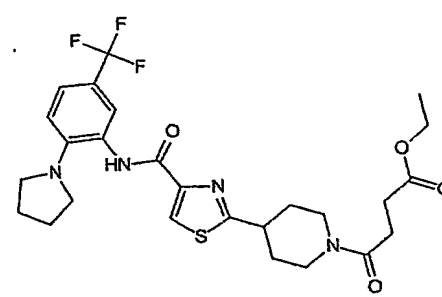
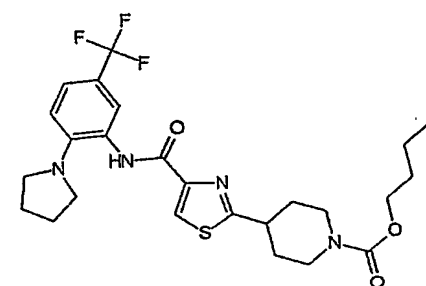
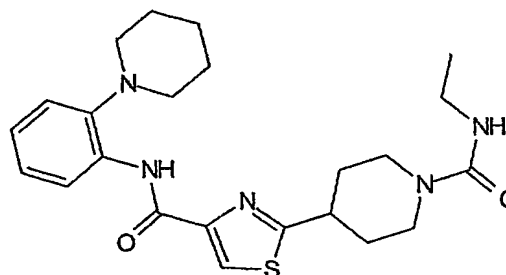


N°	FORMULE	RMN ou Masse
832		
833		
834		
835		

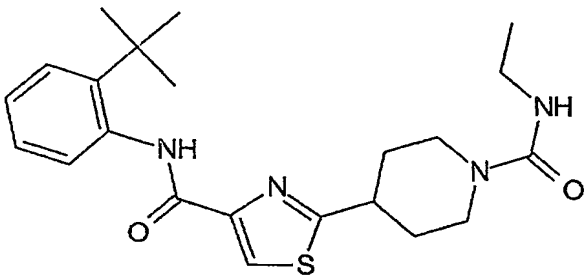
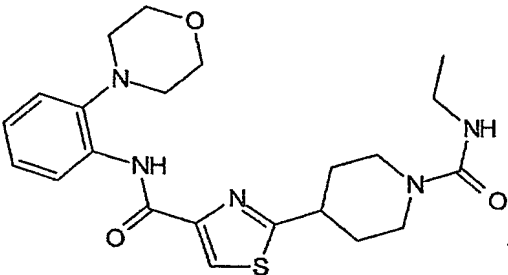
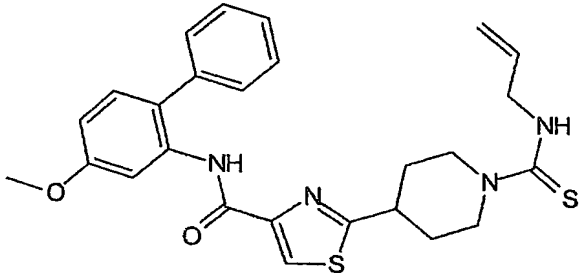
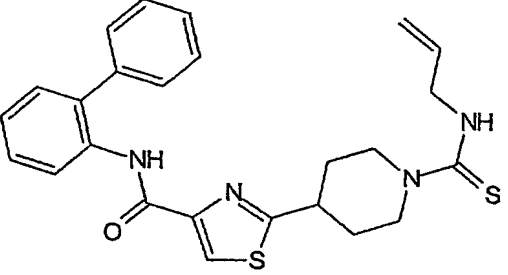
N°	FORMULE	RMN ou Masse
836		
837		
838		
839		

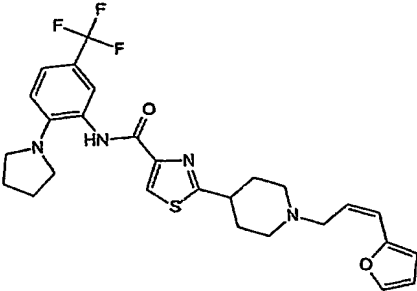
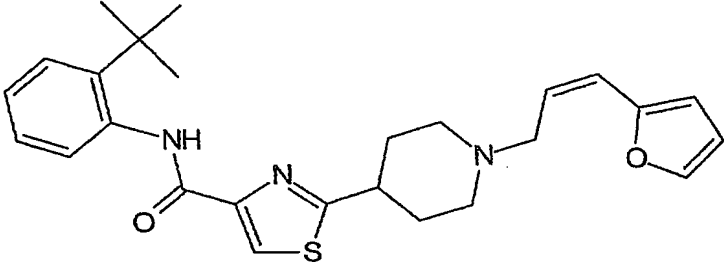
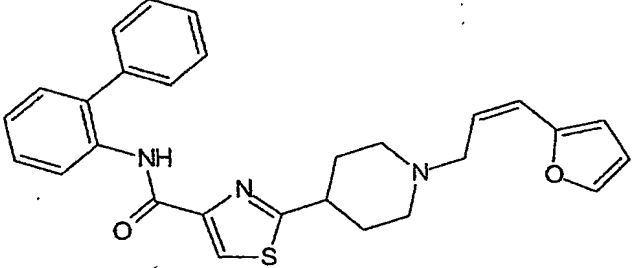
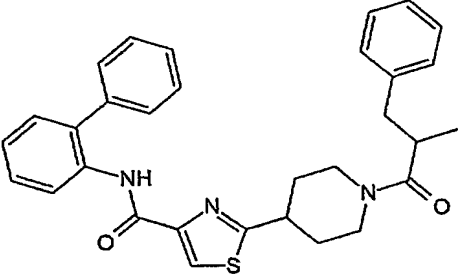


N°	FORMULE	RMN ou Masse
840		
841		
842		
843		

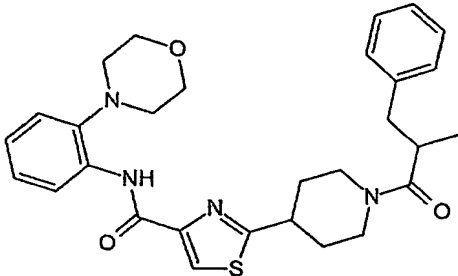
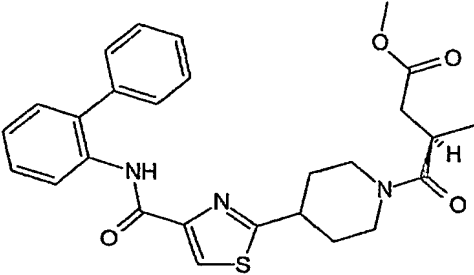
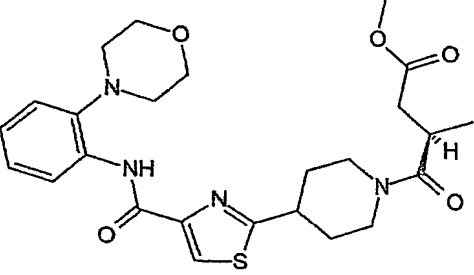
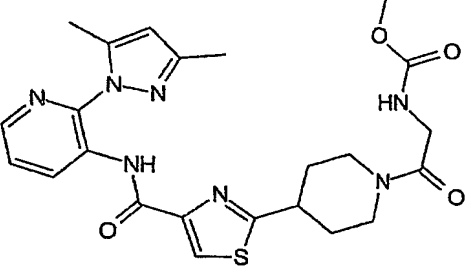
N°	FORMULE	RMN ou Masse
844		
845		
846		
847		

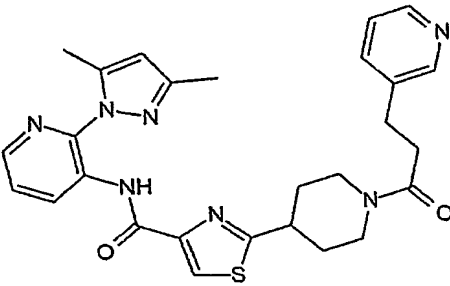
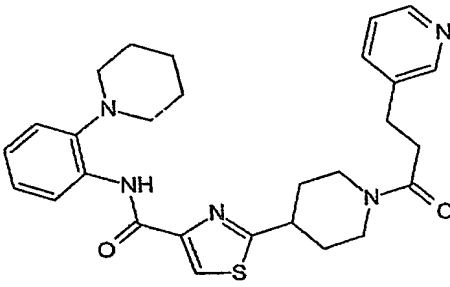
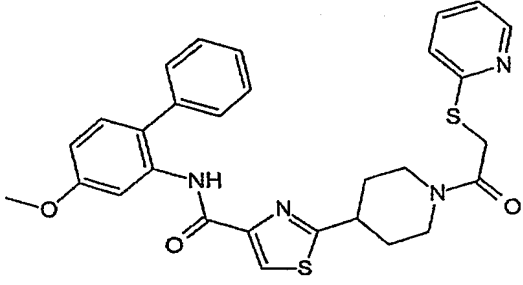
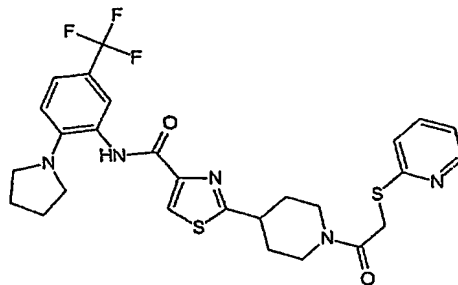


N°	FORMULE	RMN ou Masse
848		
849		
850		
851		

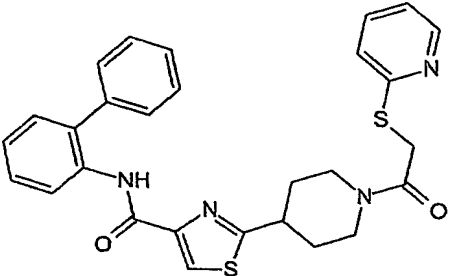
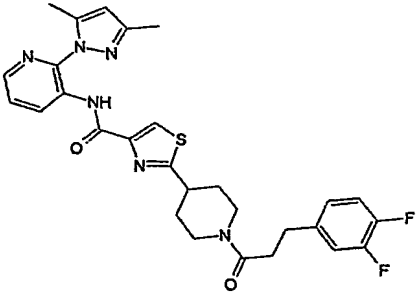
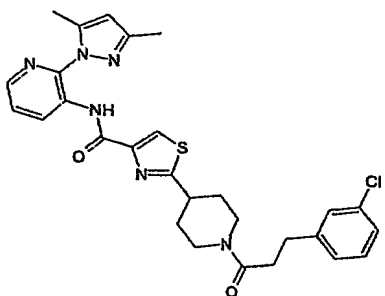
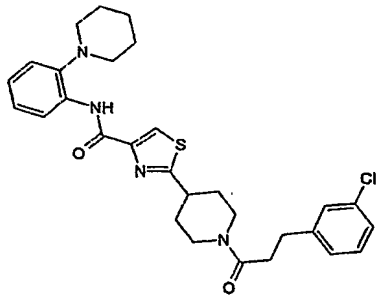
N°	FORMULE	RMN ou Masse
852		
853		
854		
855		

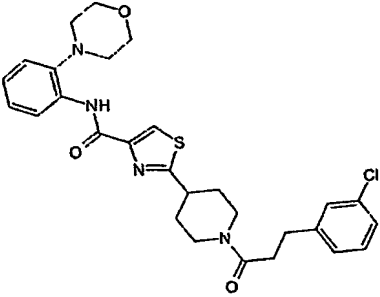
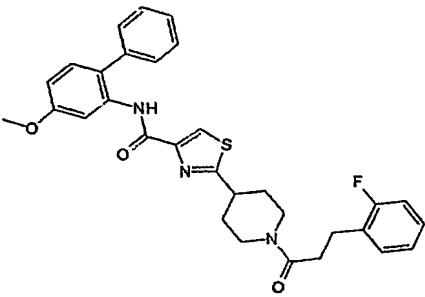
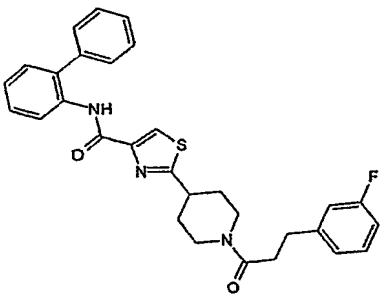
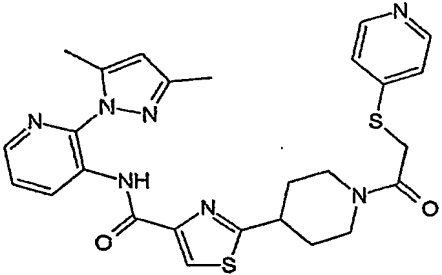


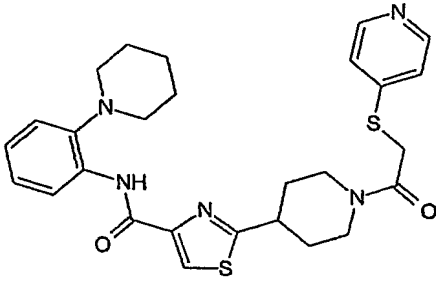
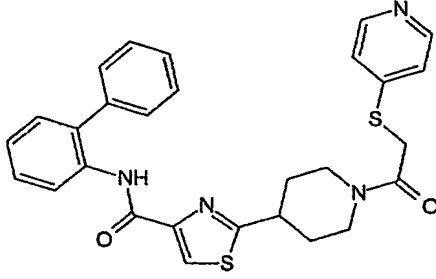
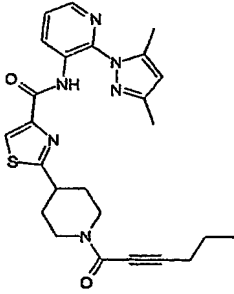
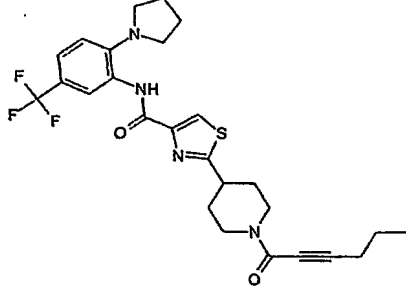
N°	FORMULE	RMN ou Masse
856		
857		
858		
859		

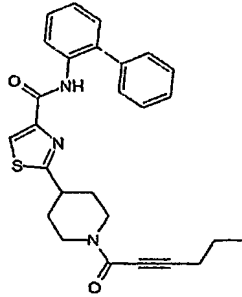
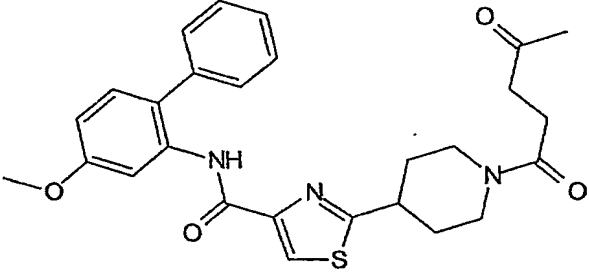
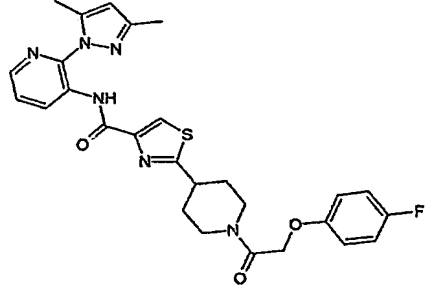
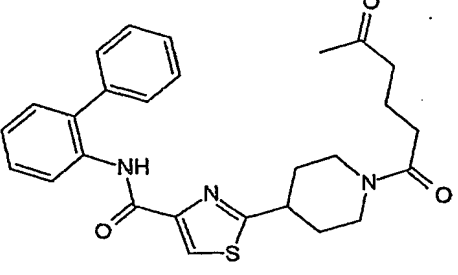
N°	FORMULE	RMN ou Masse
860		
861		
862		
863		



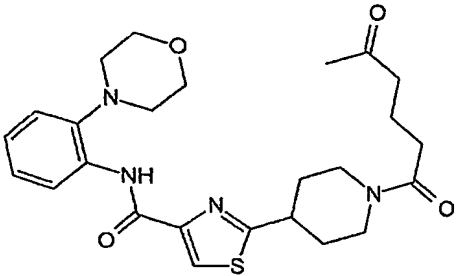
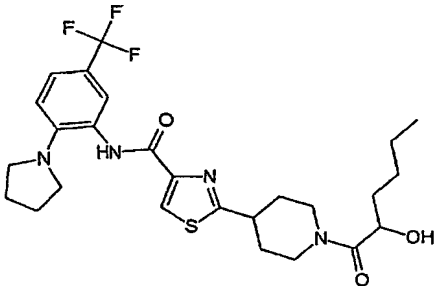
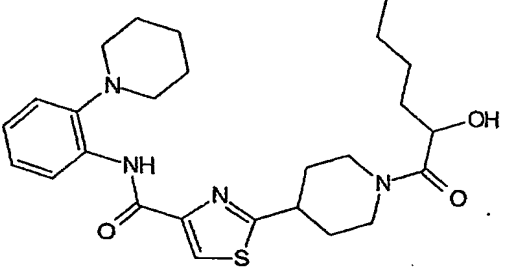
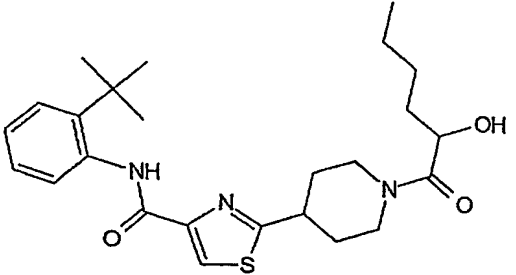
N°	FORMULE	RMN ou Masse
864		
865		
866		
867		

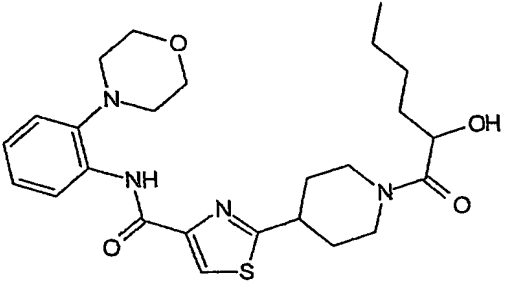
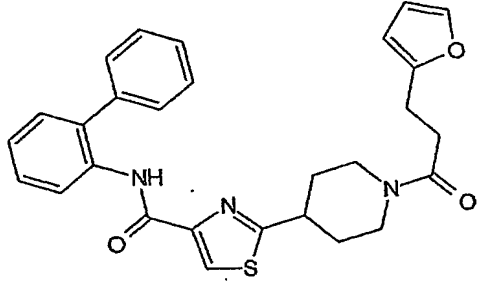
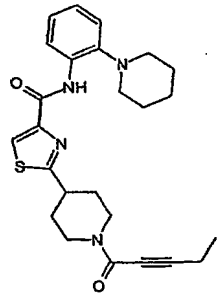
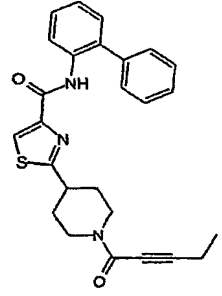
N°	FORMULE	RMN ou Masse
868		
869		
870		
871		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
872	 <chem>N#Cc1cc(s1)C2CCN(CC2)C(=O)CS3=CC=CC=N3NC(=O)c4ccccc4N5CCCCC5</chem>	
873	 <chem>N#Cc1cc(s1)C2CCN(CC2)C(=O)CS3=CC=CC=N3NC(=O)c4ccccc4-c5ccccc5</chem>	
874	 <chem>CCCC#CC(=O)N1CCN(C1c2nc3cc(s3)nc2C(=O)Nc4cnc5c4nnc5C)c6ccccc6</chem>	
875	 <chem>CCCC#CC(=O)N1CCN(C1c2nc3cc(s3)nc2C(=O)Nc4cc(C(F)(F)F)ccc4N5CCCCC5)c6ccccc6</chem>	

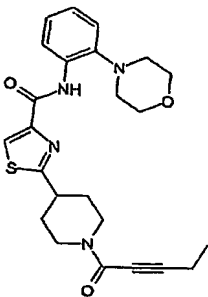
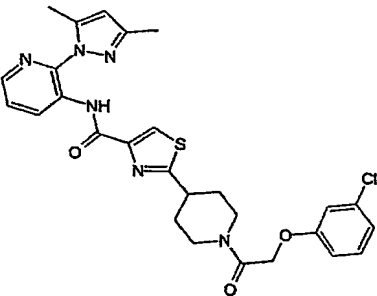
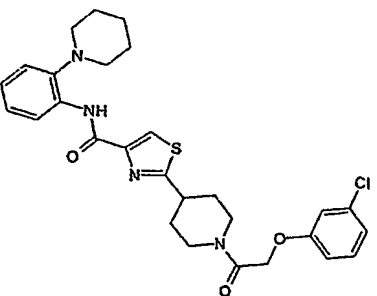
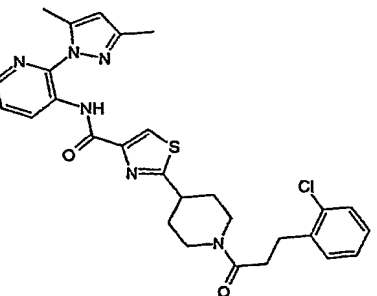
N°	FORMULE	RMN ou Masse
876		
877		
878		
879		

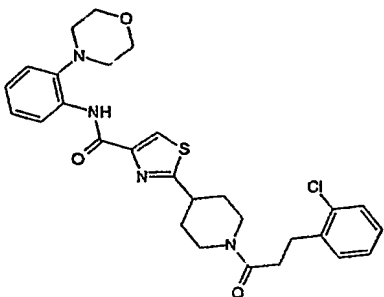
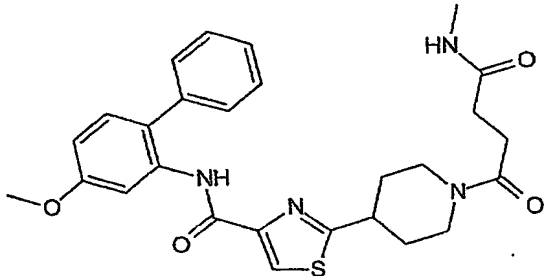
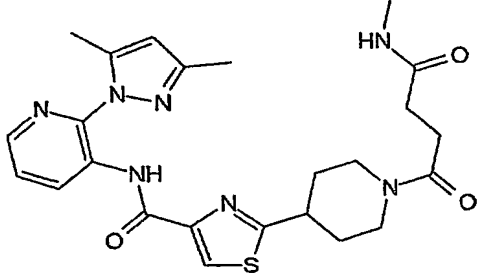
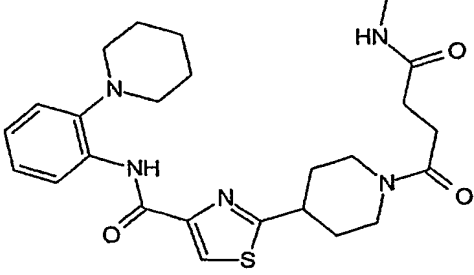


N°	FORMULE	RMN ou Masse
880		
881		
882		
883		

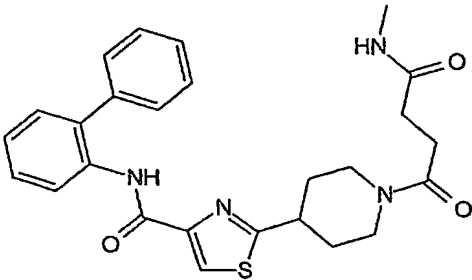
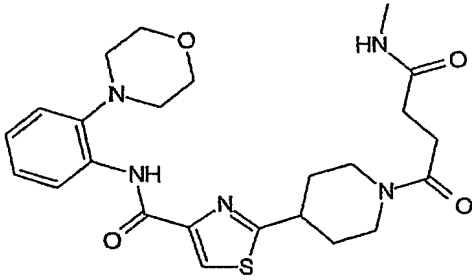
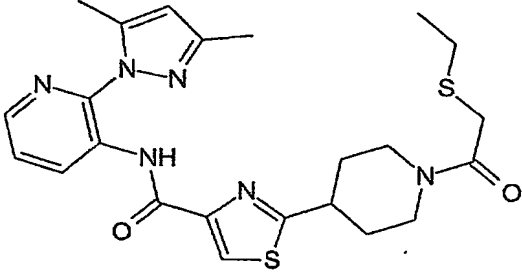
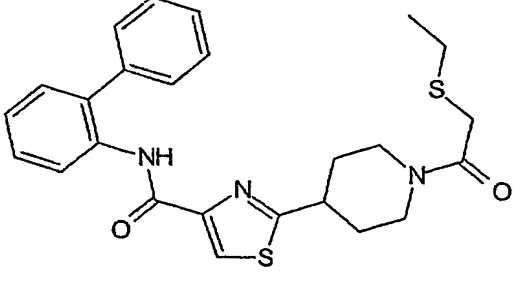
N°	FORMULE	RMN ou Masse
884		
885		
886		
887		

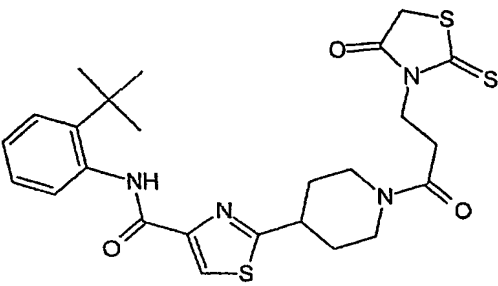
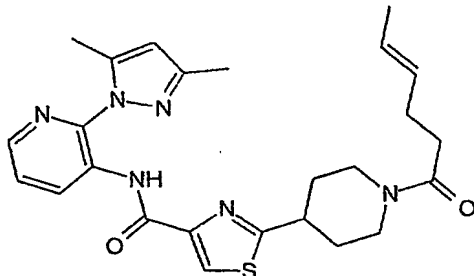
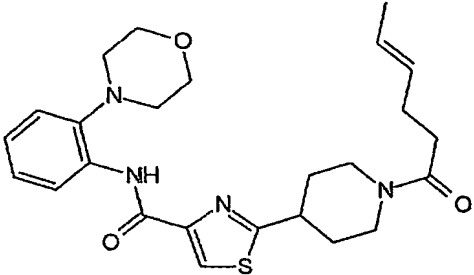
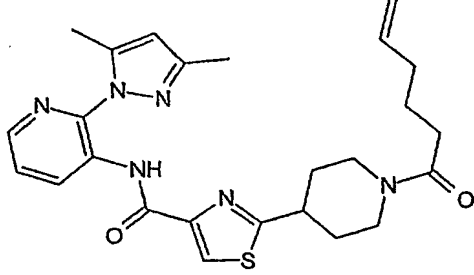


N°	FORMULE	RMN ou Masse
888		
889		
890		
891		

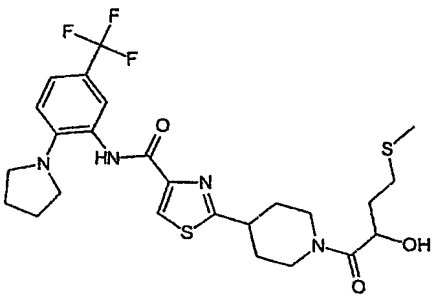
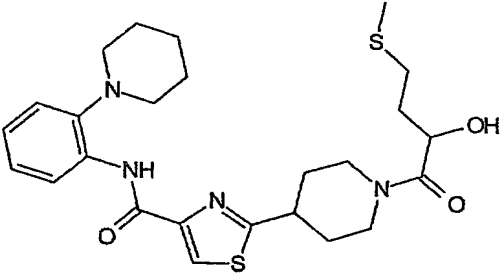
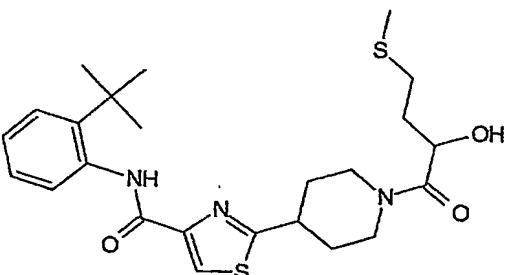
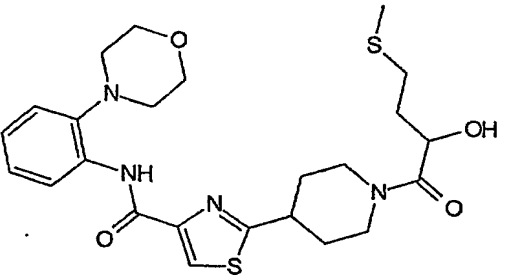
N°	FORMULE	RMN ou Masse
892		
893		
894		
895		

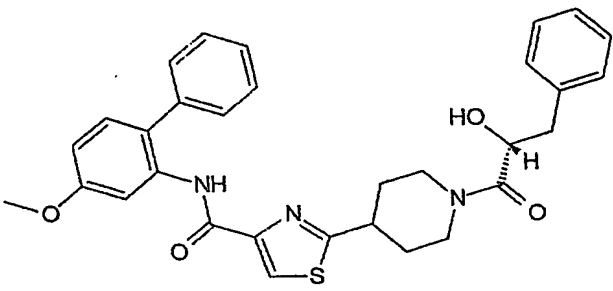
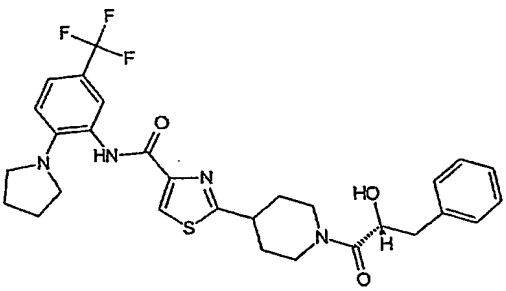
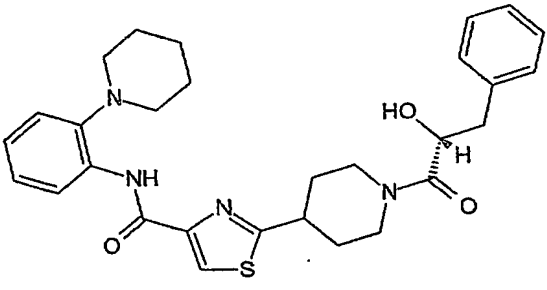
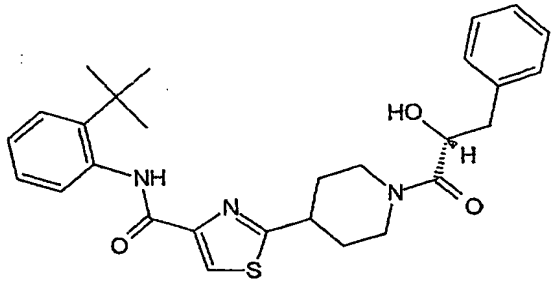


N°	FORMULE	RMN ou Masse
896		
897		
898		
899		

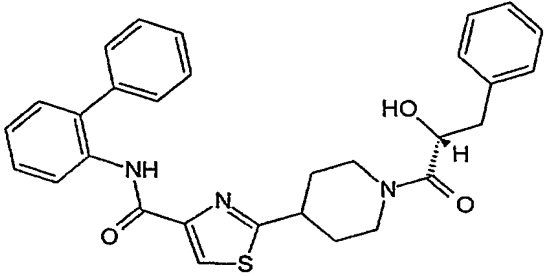
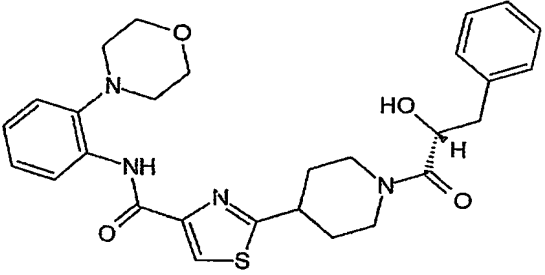
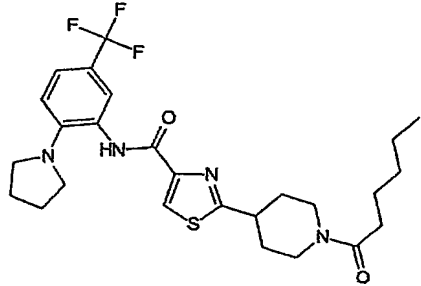
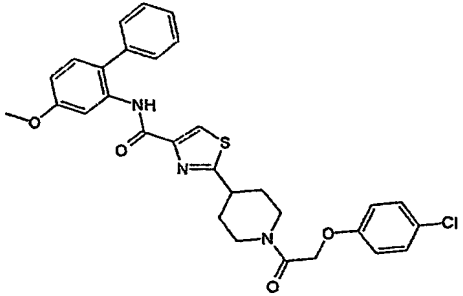
N°	FORMULE	RMN ou Masse
900		
901		
902		
903		



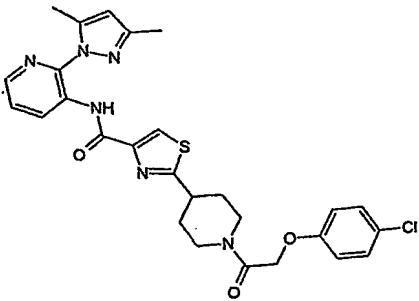
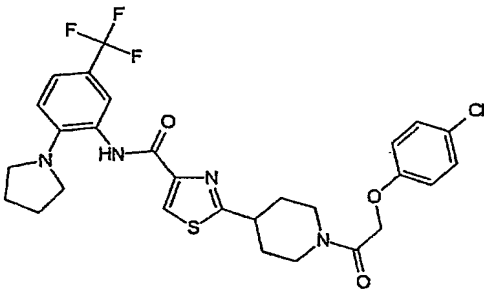
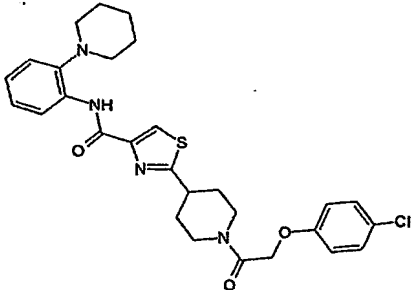
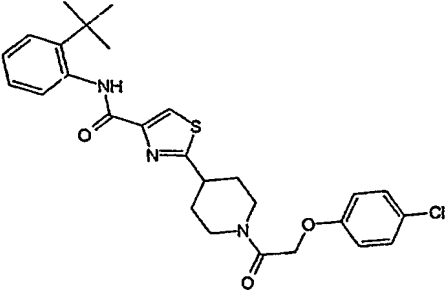
N°	FORMULE	RMN ou Masse
904		
905		
906		
907		

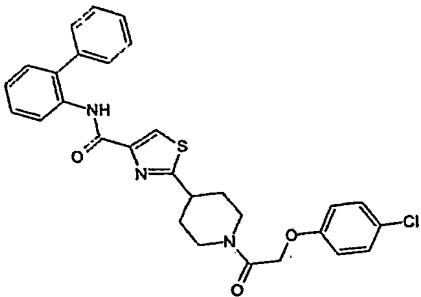
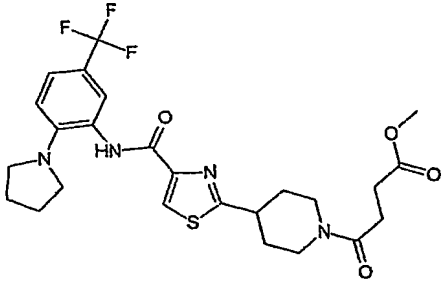
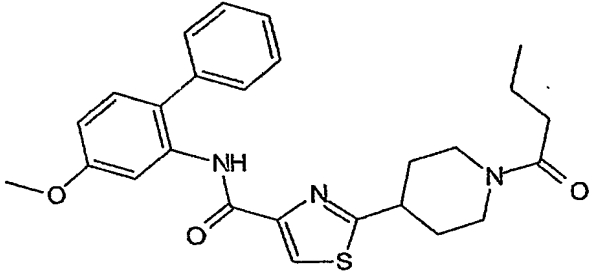
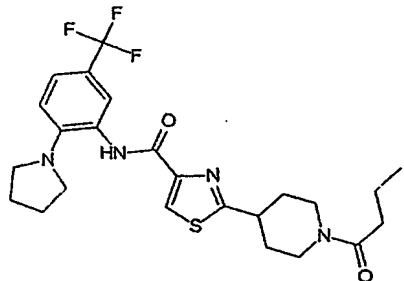
N°	FORMULE	RMN ou Masse
908		
909		
910		
911		



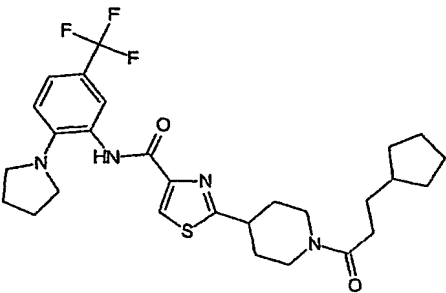
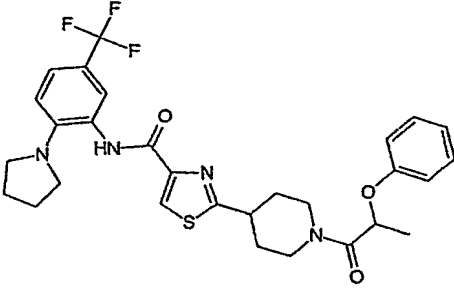
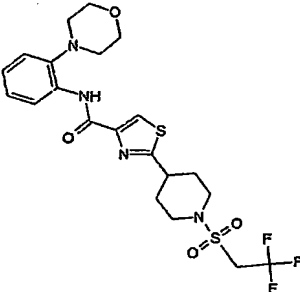
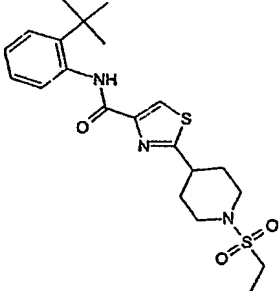
N°	FORMULE	RMN ou Masse
912		
913		
914		
915		

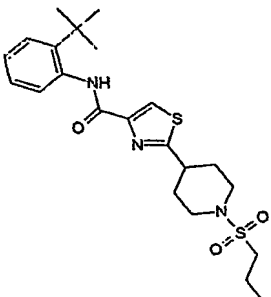
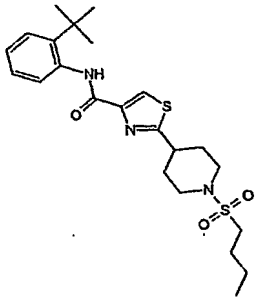
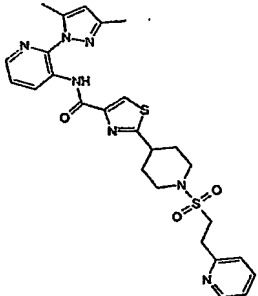
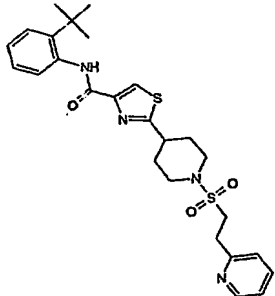


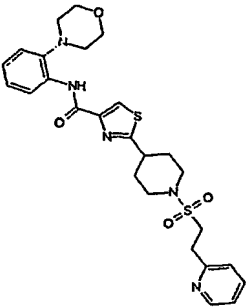
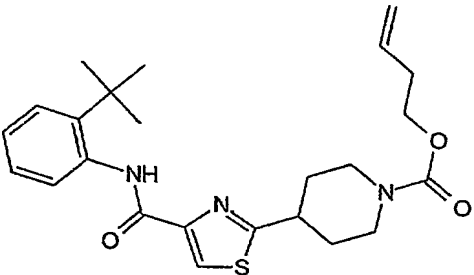
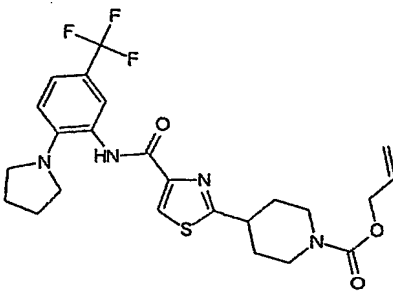
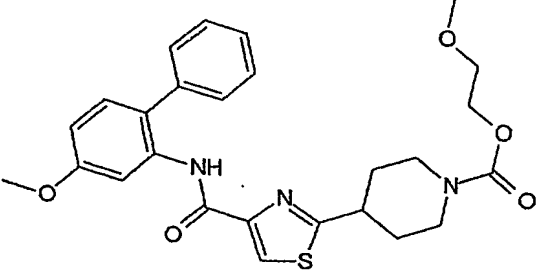
N°	FORMULE	RMN ou Masse
916		
917		
918		
919		

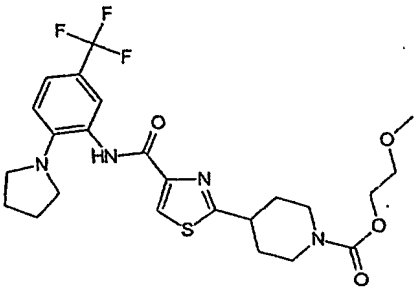
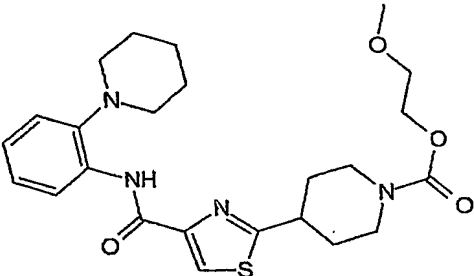
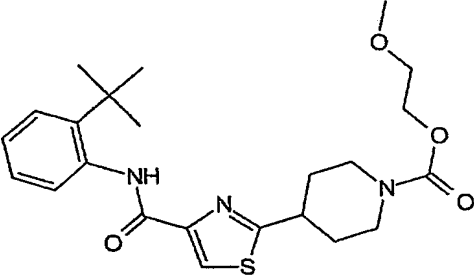
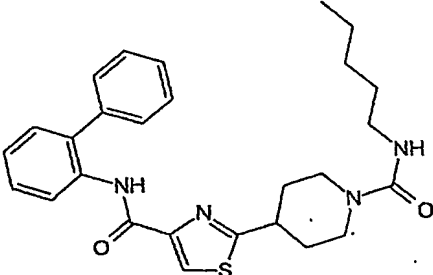
N°	FORMULE	RMN ou Masse
920		
921		
922		
923		

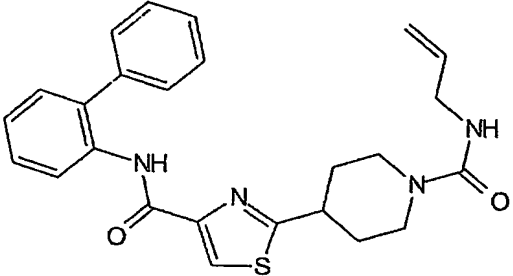
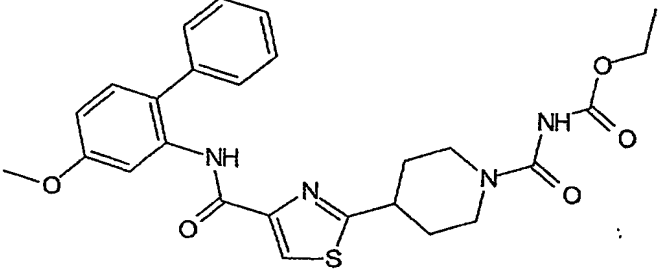
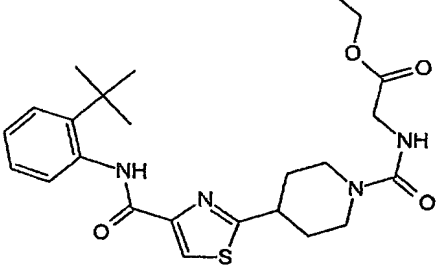
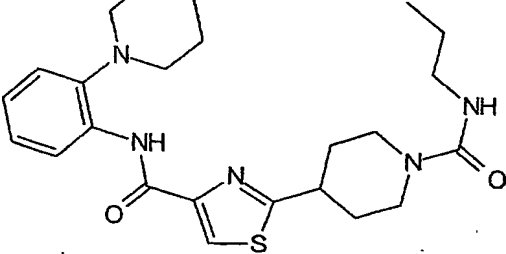


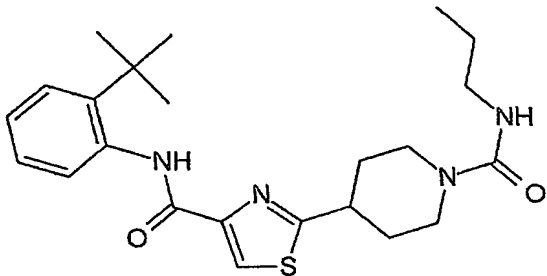
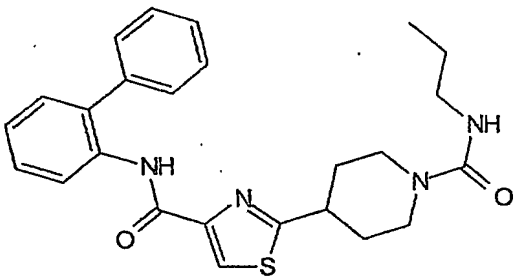
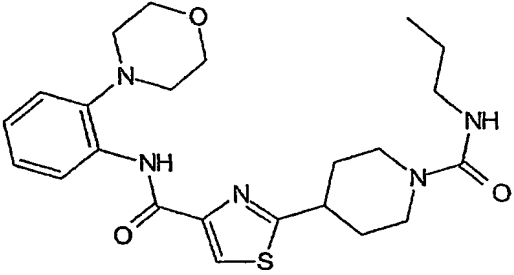
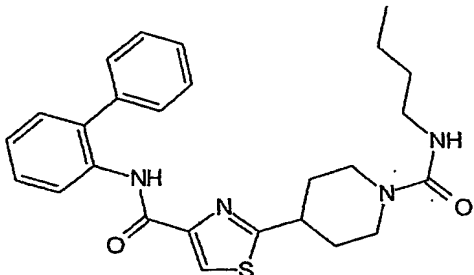
N°	FORMULE	RMN ou Masse
924		
925		
926		
927		

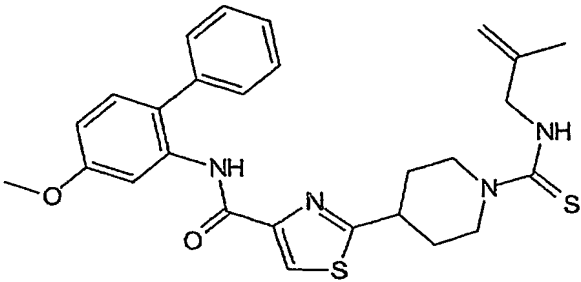
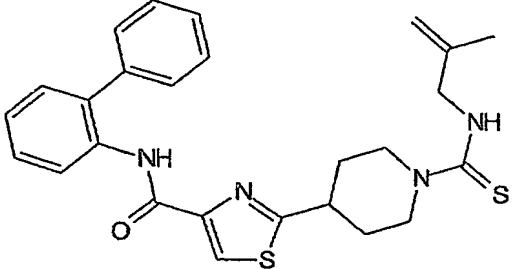
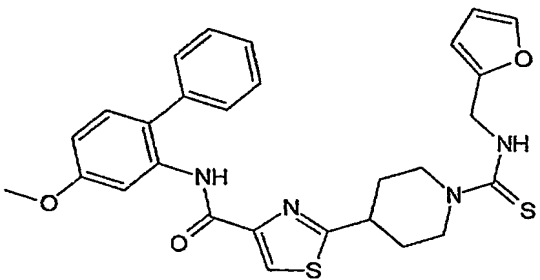
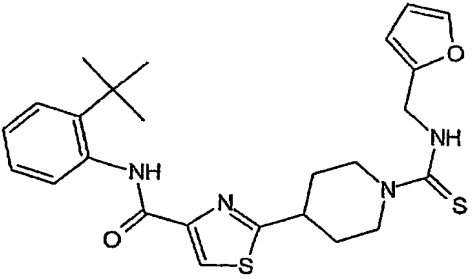
N°	FORMULE	RMN ou Masse
928		
929		
930		
931		

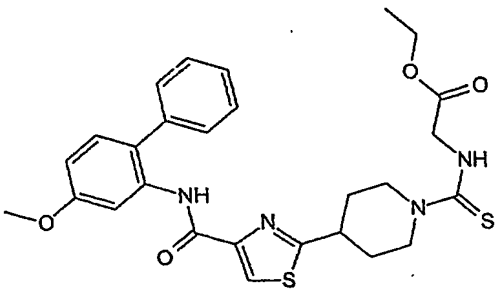
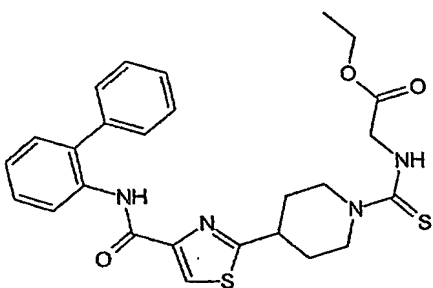
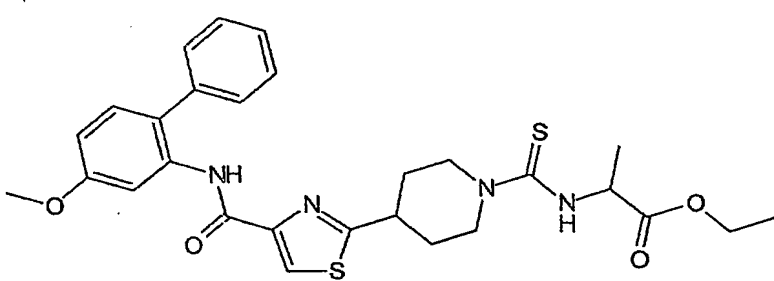
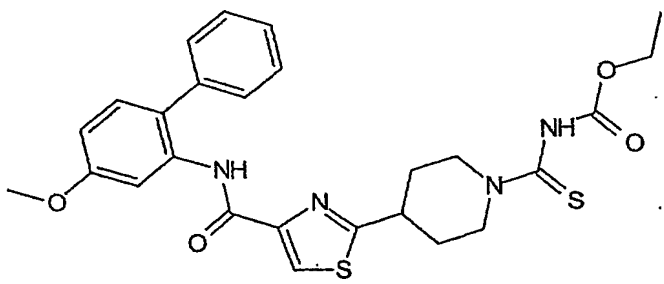
N°	FORMULE	RMN ou Masse
932		
933		
934		
935		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
936		
937		
938		
939		

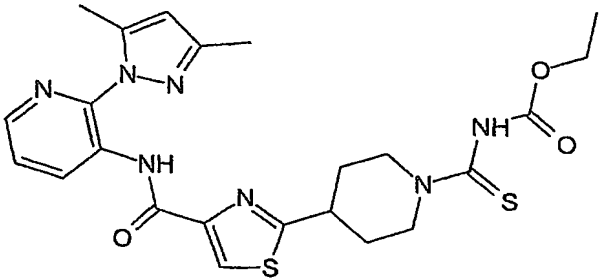
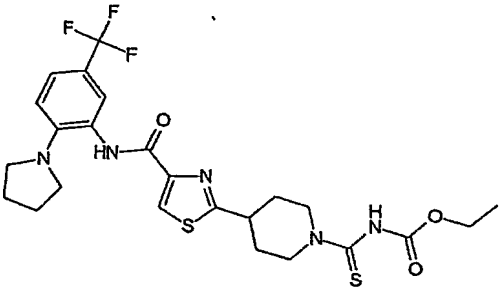
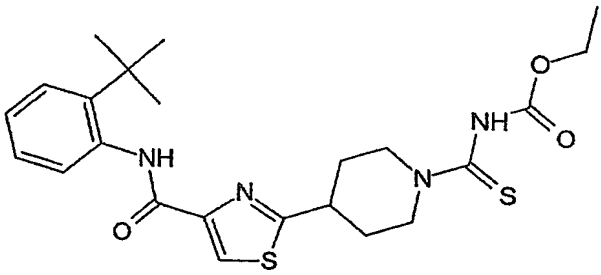
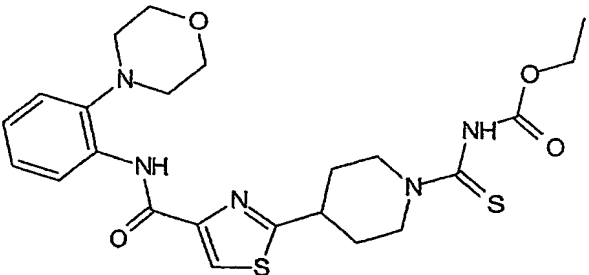
N°	FORMULE	RMN ou Masse
940		
941		
942		
943		

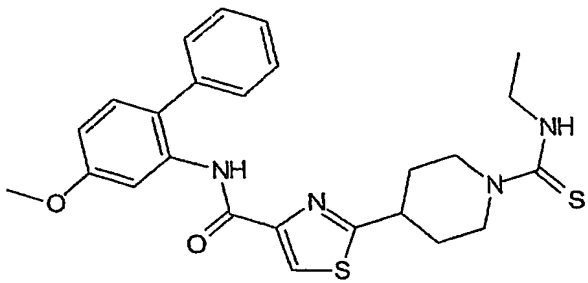
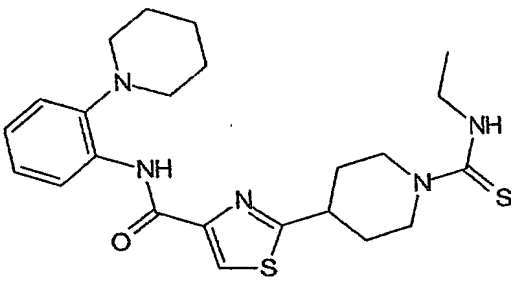
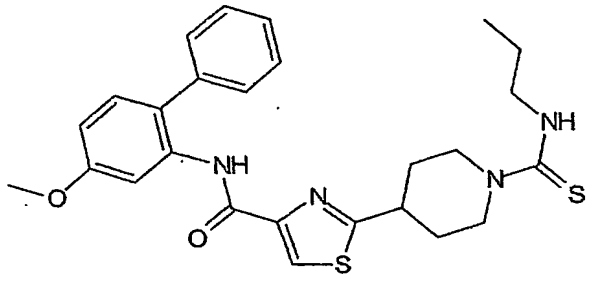
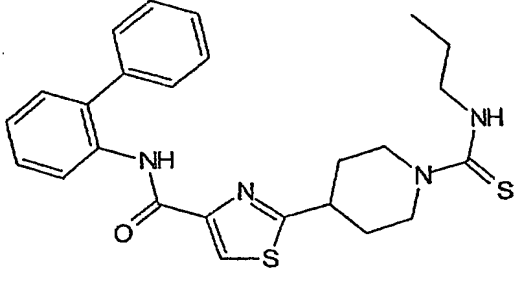
N°	FORMULE	RMN ou Masse
944		
945		
946		
947		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
948		
949		
950		
951		

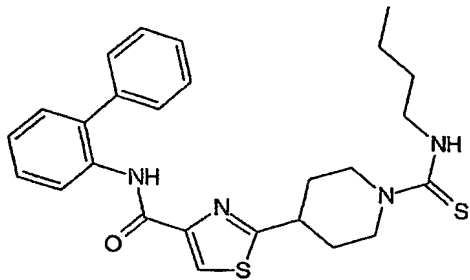
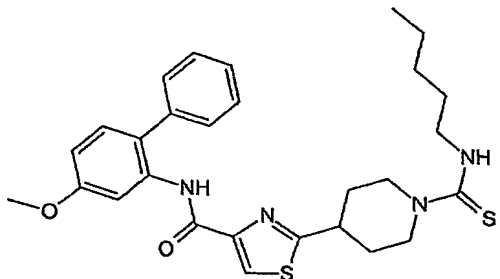
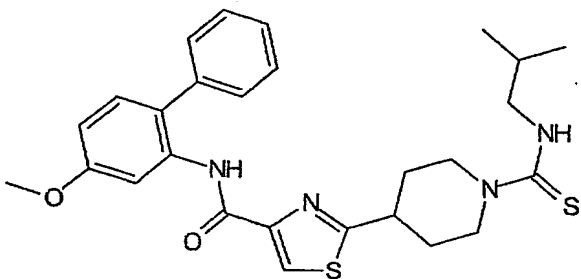
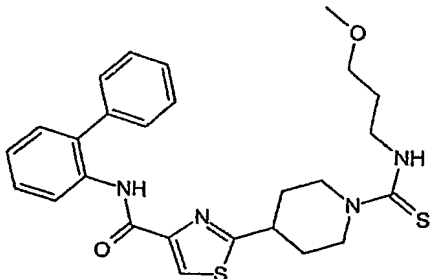
N°	FORMULE	RMN ou Masse
952		
953		
954		
955		

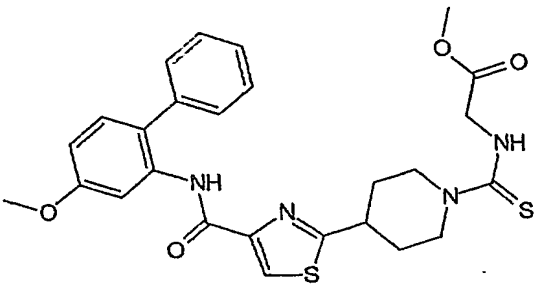
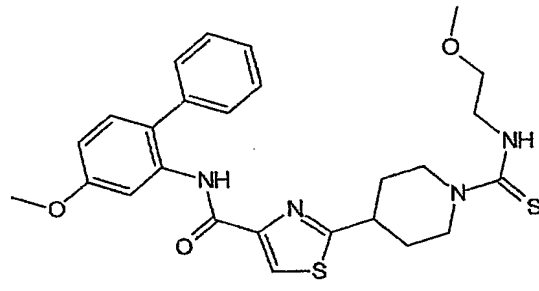
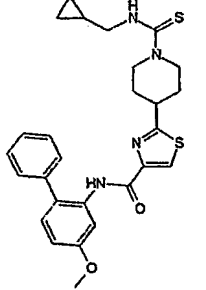
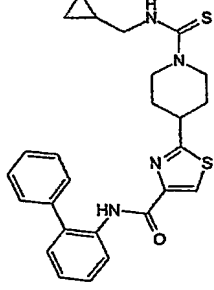


N°	FORMULE	RMN ou Masse
956		
957		
958		
959		

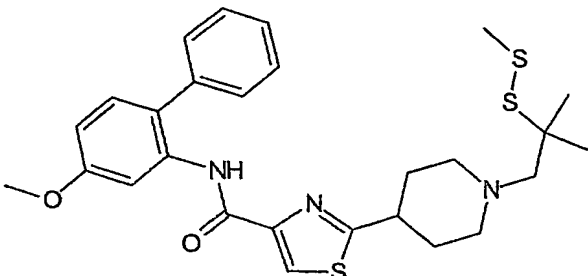
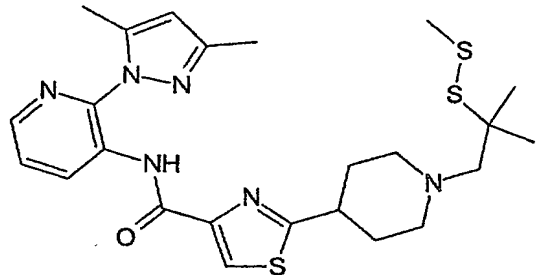
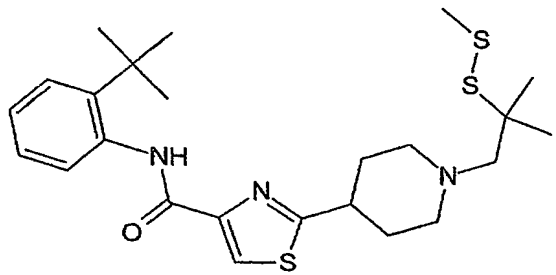
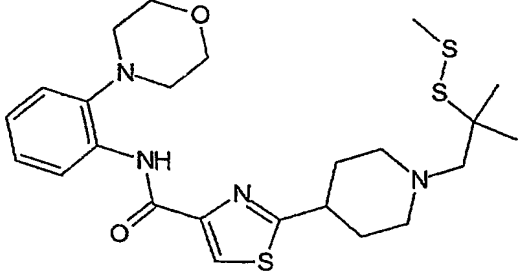
N°	FORMULE	RMN ou Masse
960		
961		
962		
963		

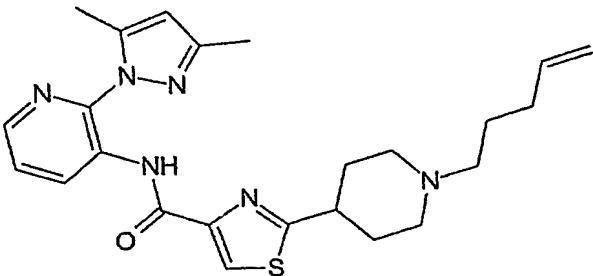
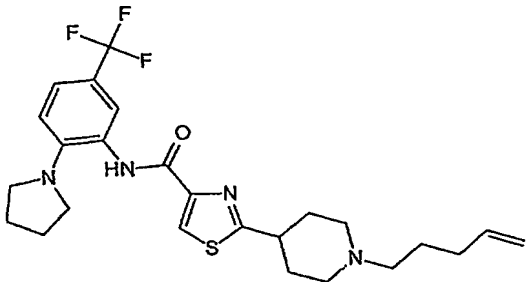
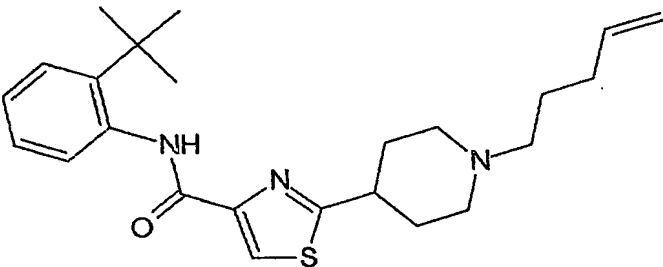
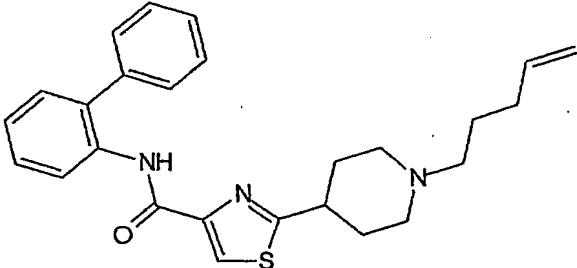


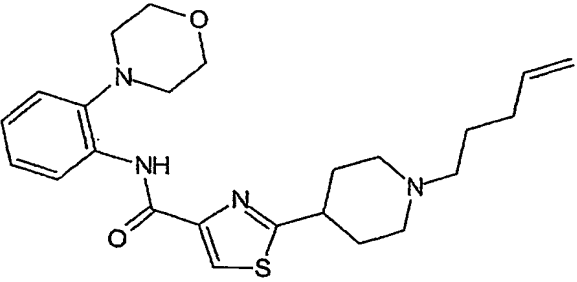
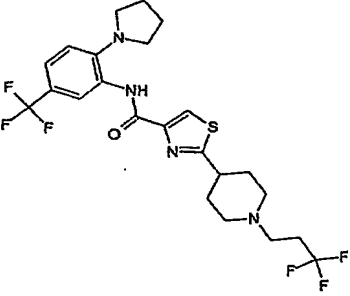
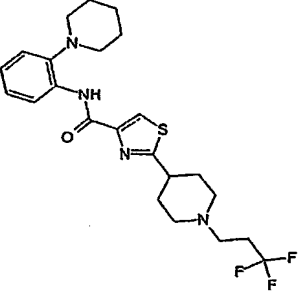
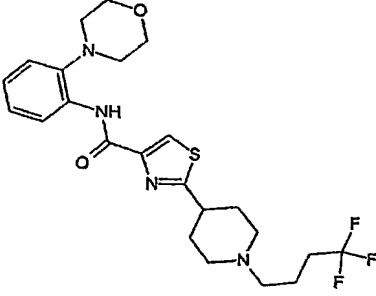
N°	FORMULE	RMN ou Masse
964		
965		
966		
967		

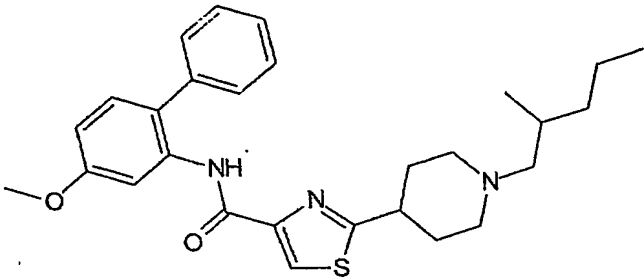
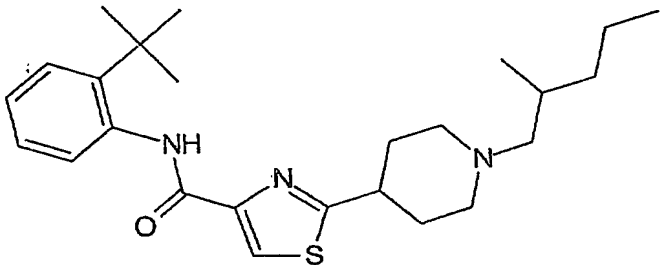
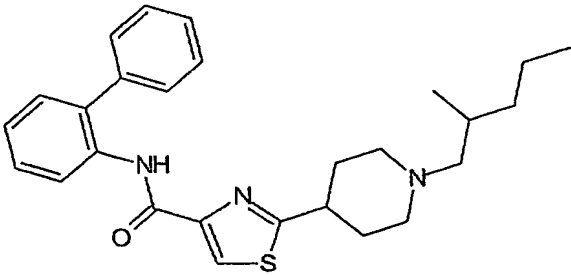
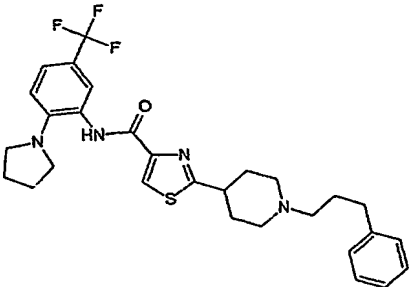
N°	FORMULE	RMN ou Masse
968		
969		
970		
971		



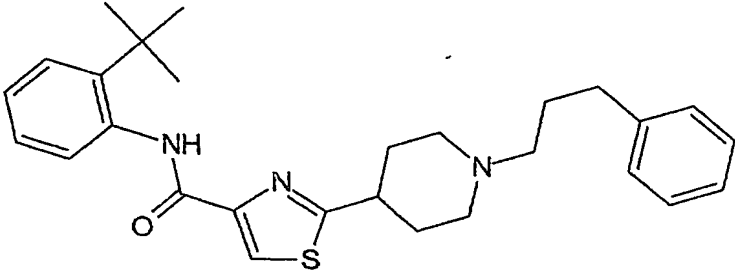
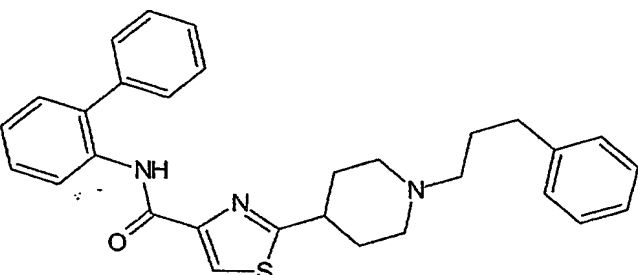
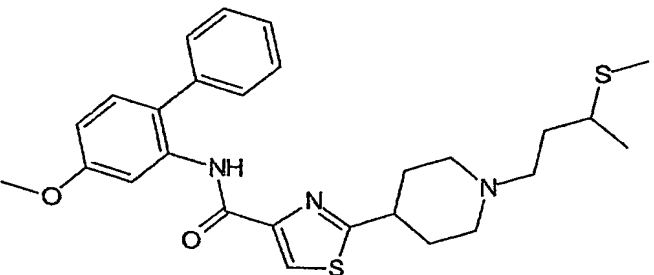
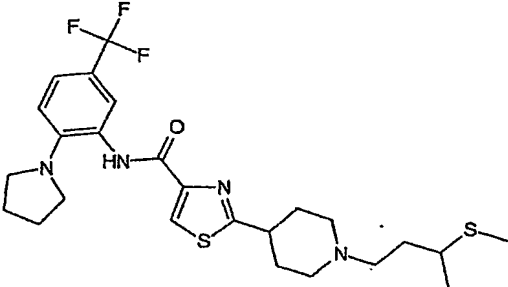
N°	FORMULE	RMN ou Masse
972		
973		
974		
975		

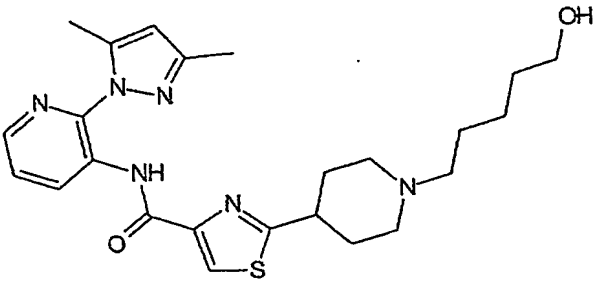
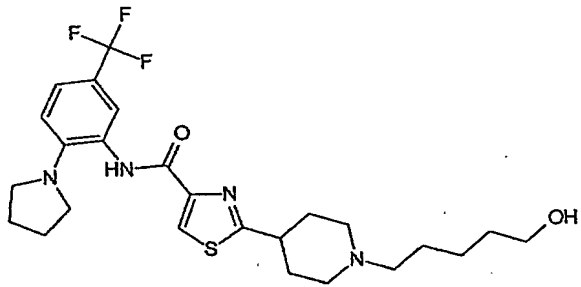
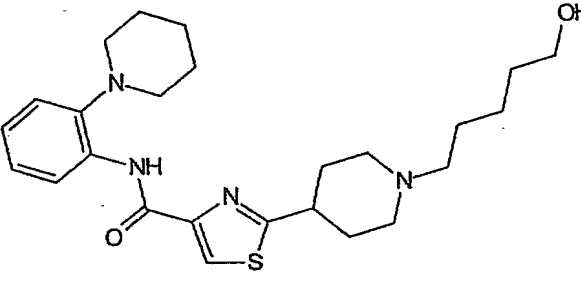
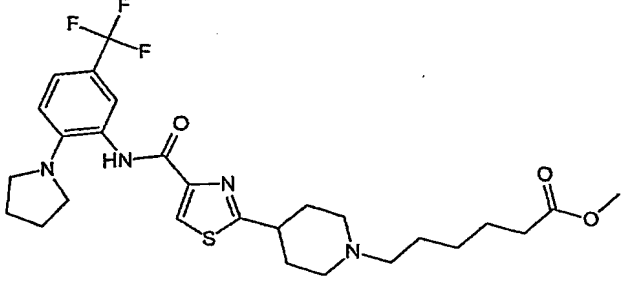
N°	FORMULE	RMN ou Masse
976		
977		
978		
979		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
980		
981		
982		
983		

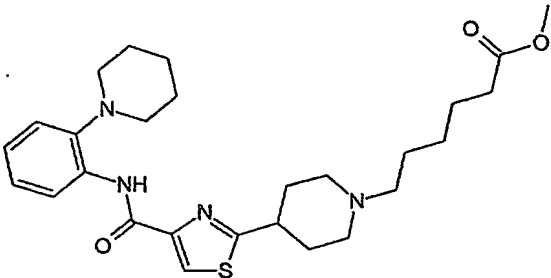
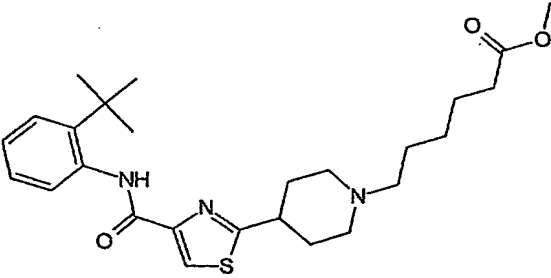
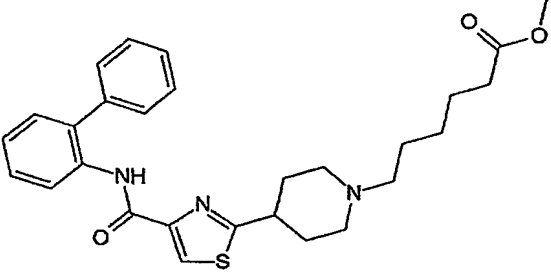
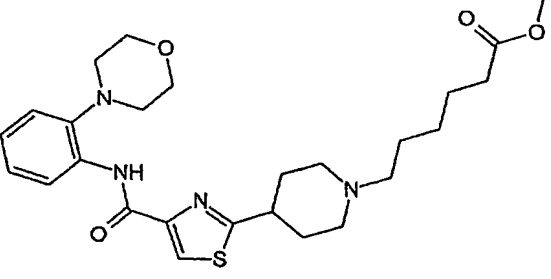
N°	FORMULE	RMN ou Masse
984		
985		
986		
987		

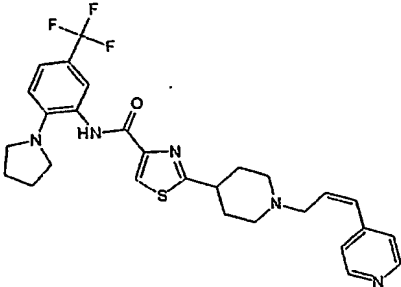
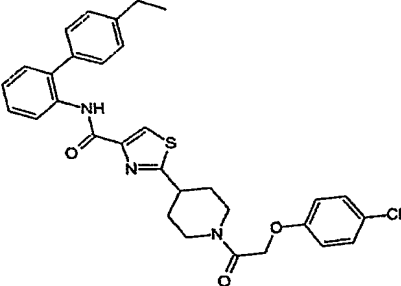
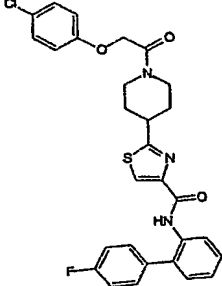
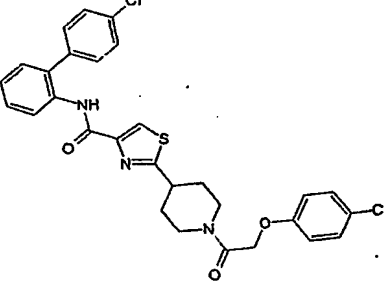


N°	FORMULE	RMN ou Masse
988		
989		
990		
991		

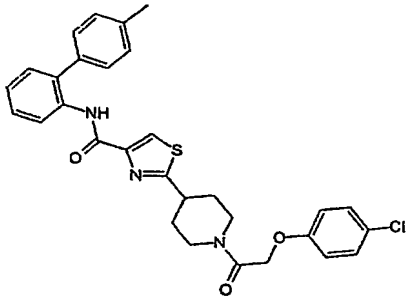
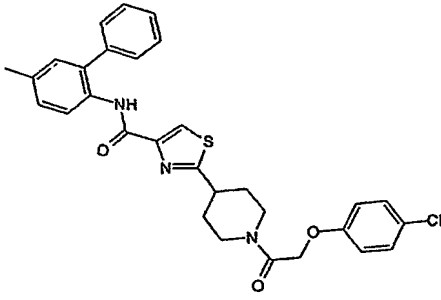
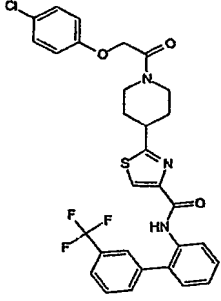
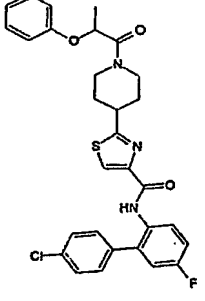
N°	FORMULE	RMN ou Masse
992		
993		
994		
995		

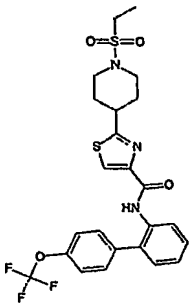
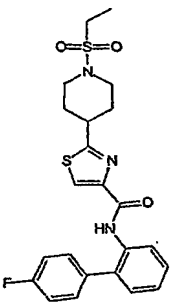
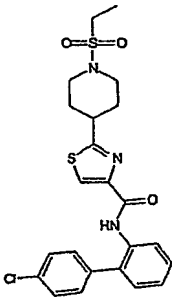
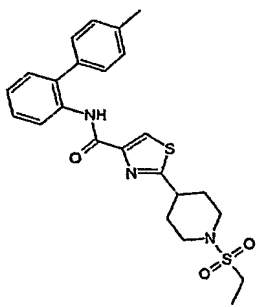


N°	FORMULE	RMN ou Masse
996		
997		
998		
999		

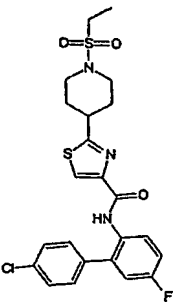
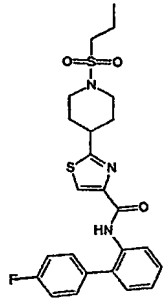
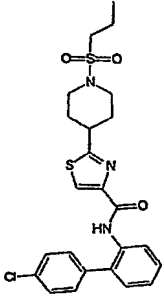
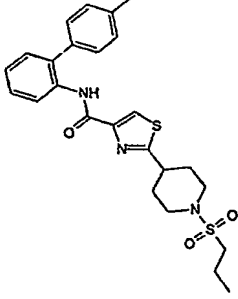
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1000		
1001		
1002		
1003		

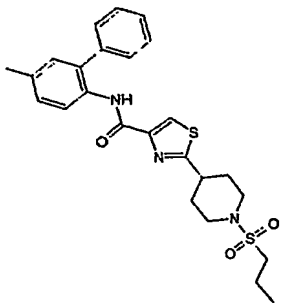
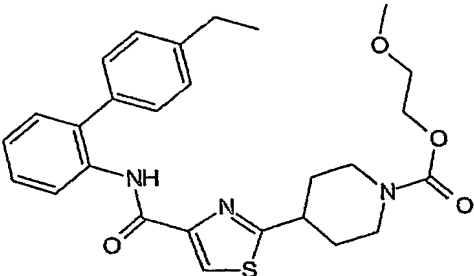
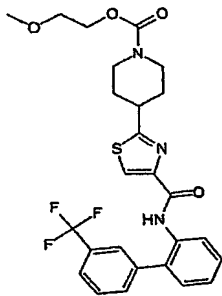
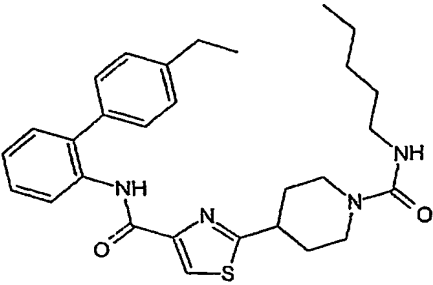


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1004		
1005		
1006		
1007		

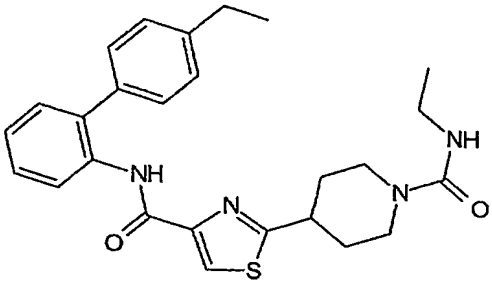
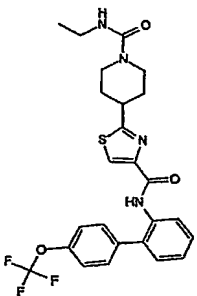
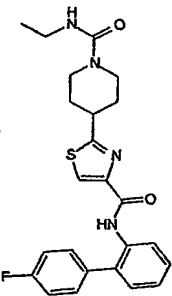
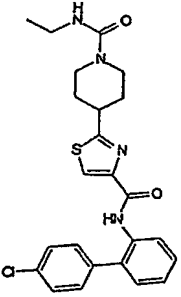
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1008		
1009		
1010		
1011		

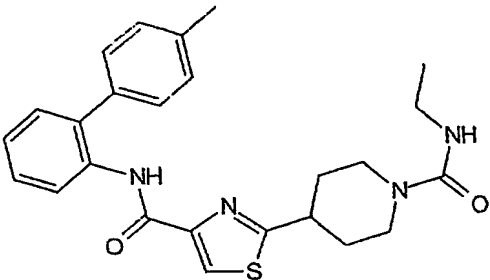
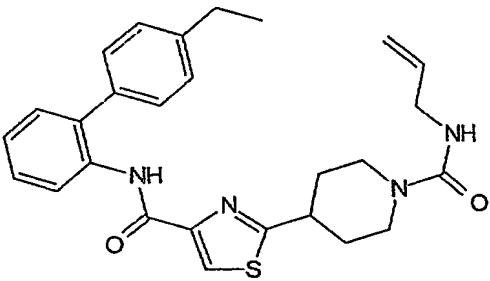
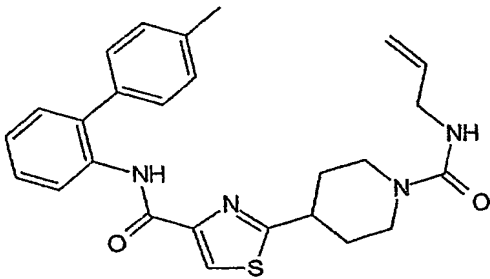
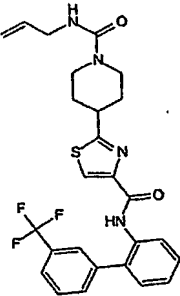


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1012		
1013		
1014		
1015		

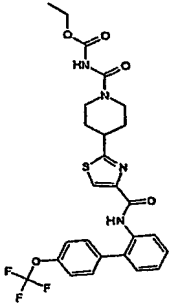
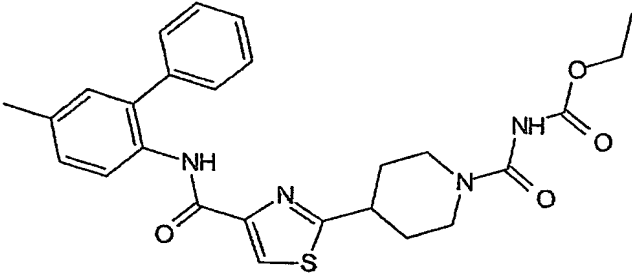
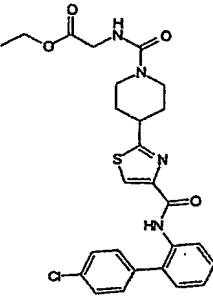
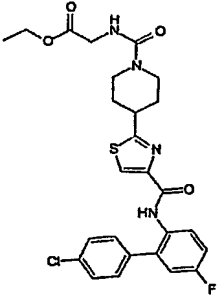
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1016		
1017		
1018		
1019		

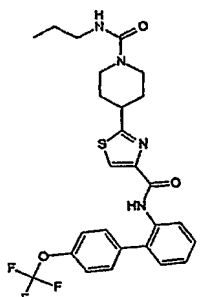
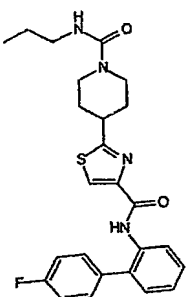
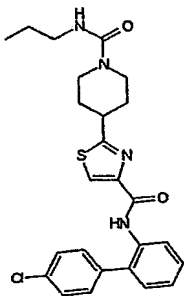
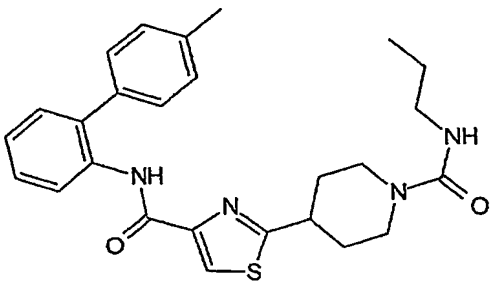


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1020		
1021		
1022		
1023		

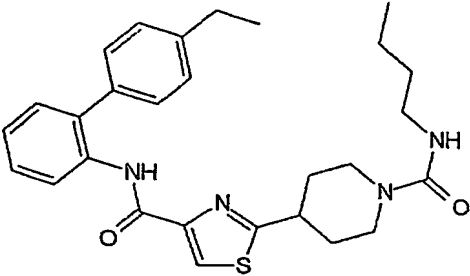
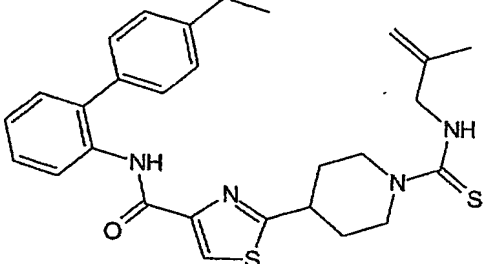
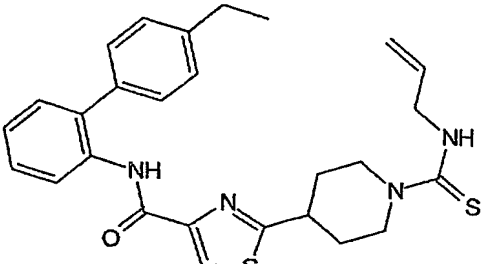
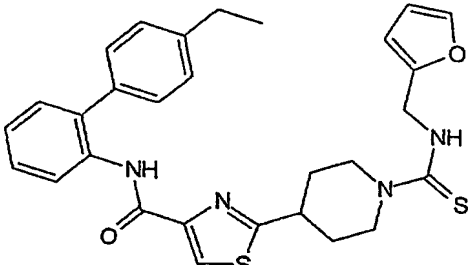
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1024		
1025		
1026		
1027		

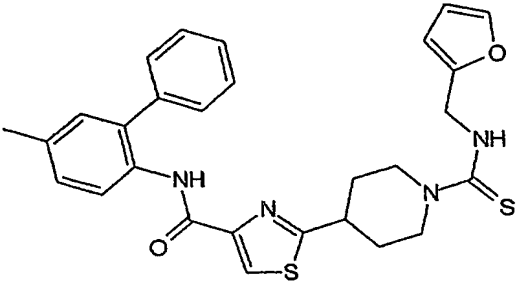
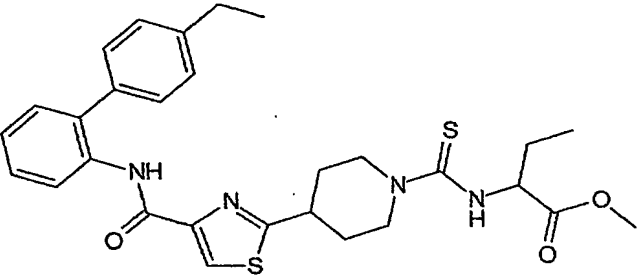
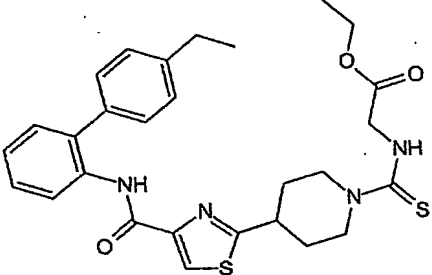
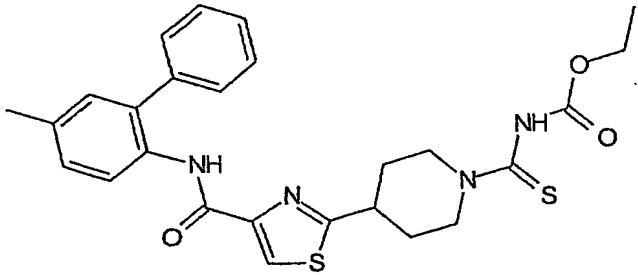


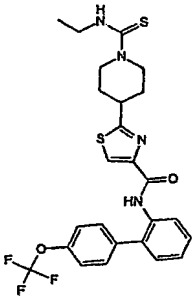
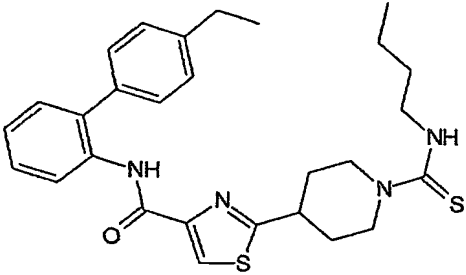
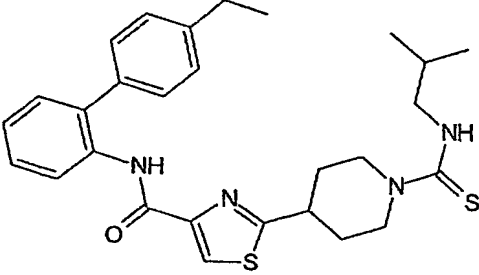
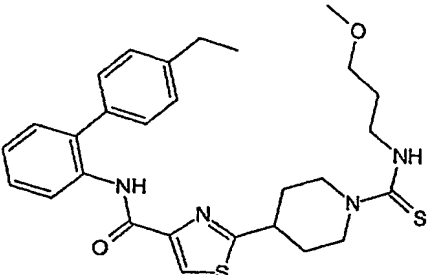
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1028		
1029		
1030		
1031		

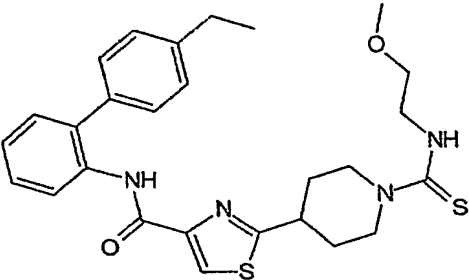
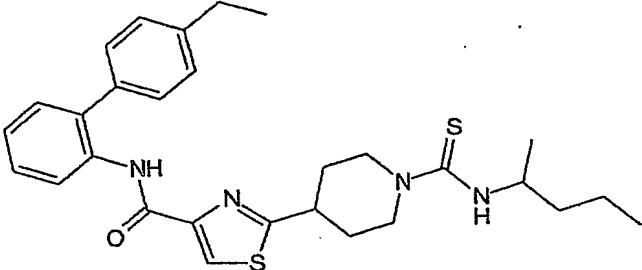
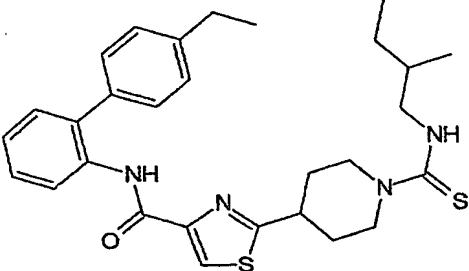
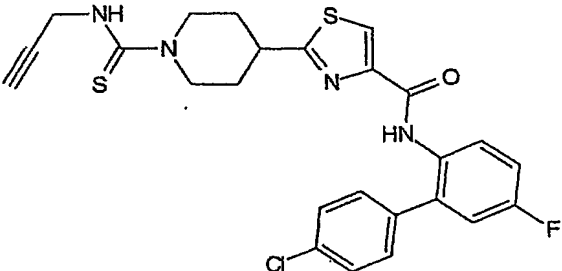
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1032		
1033		
1034		
1035		



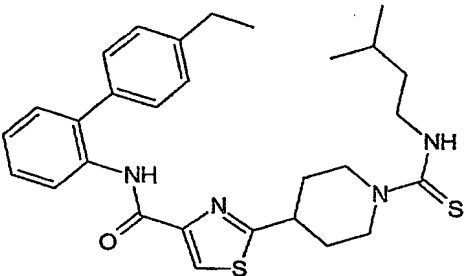
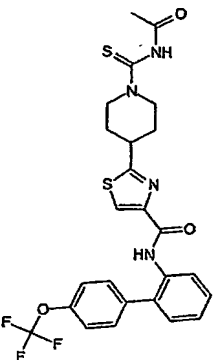
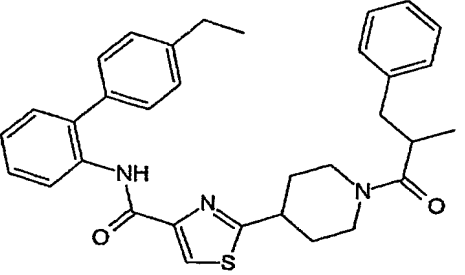
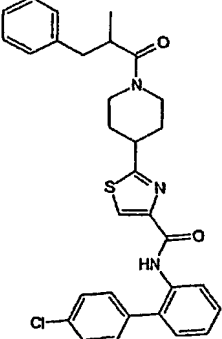
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1036		
1037		
1038		
1039		

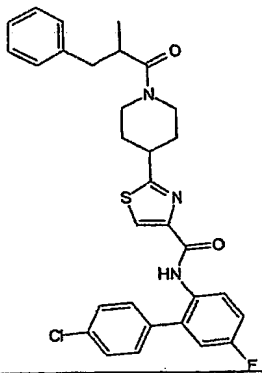
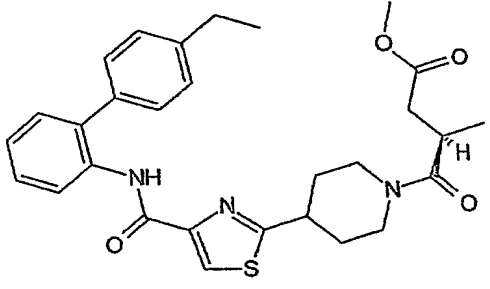
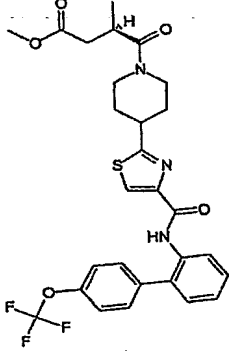
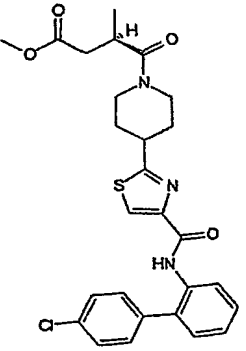
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1040		
1041		
1042		
1043		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1044		
1045		
1046		
1047		

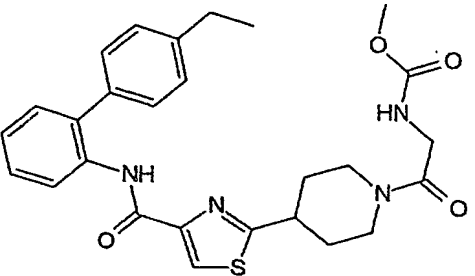
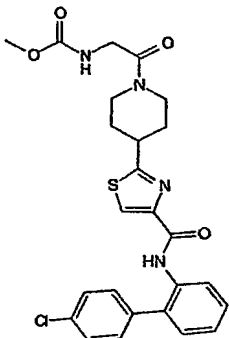
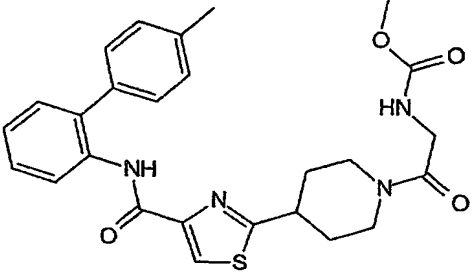
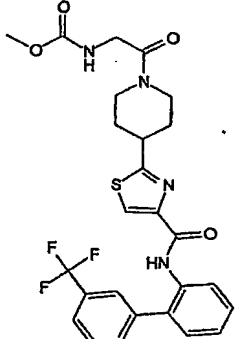
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1048		
1049		
1050		
1051		

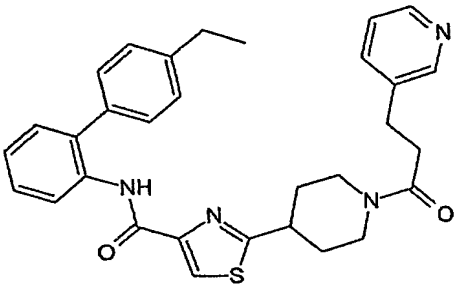
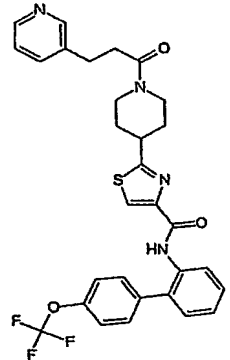
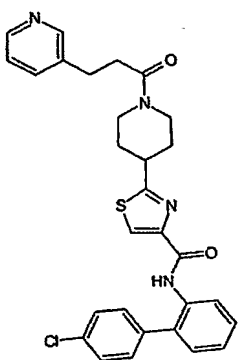
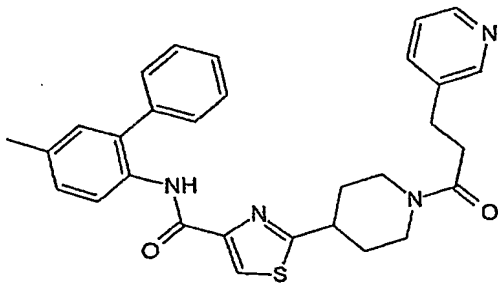


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1052		
1053		
1054		
1055		

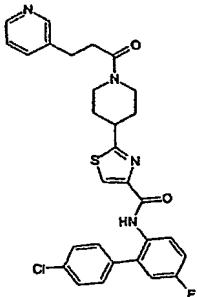
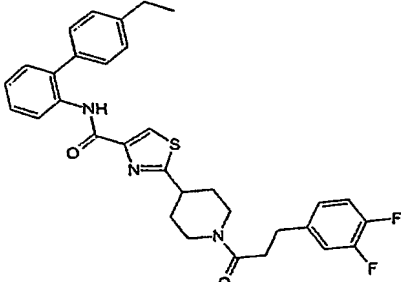
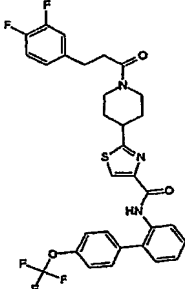
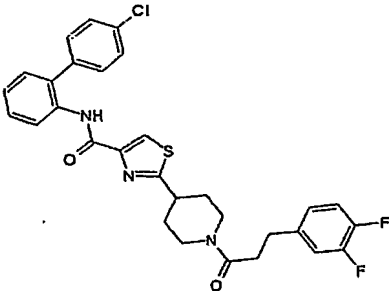
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1056		
1057		
1058		
1059		

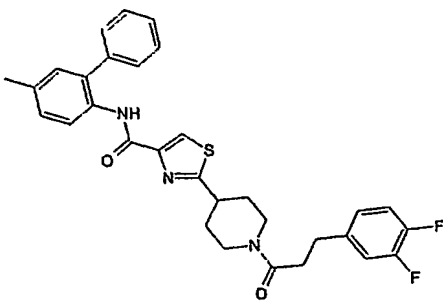
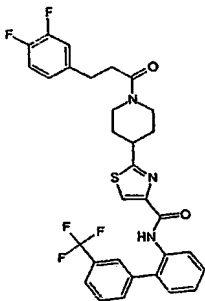
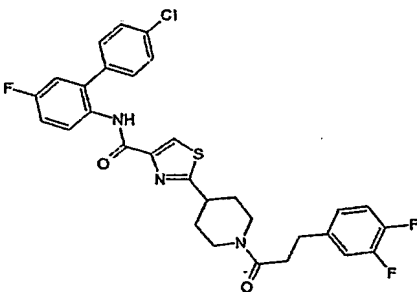
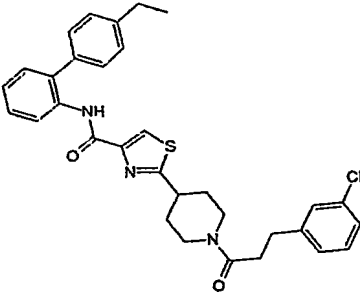


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1060		
1061		
1062		
1063		

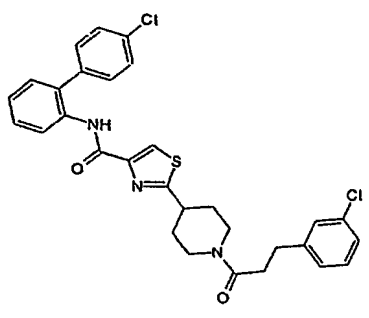
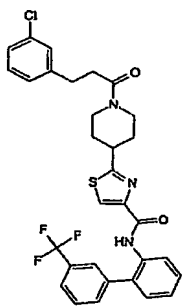
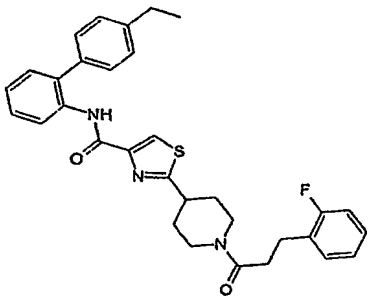
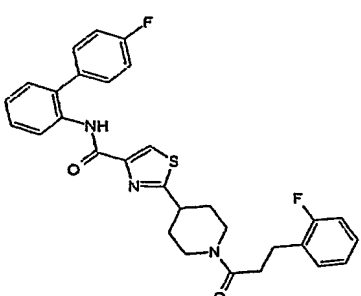
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1064		
1065		
1066		
1067		

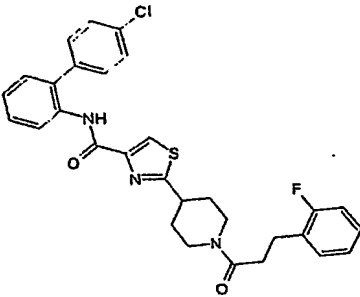
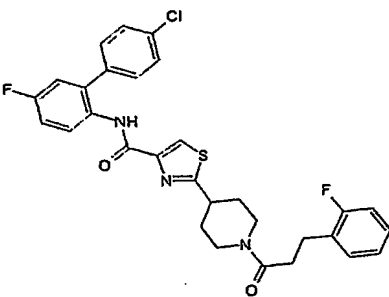
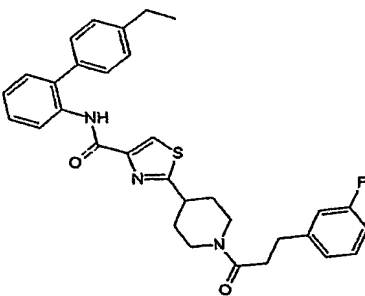
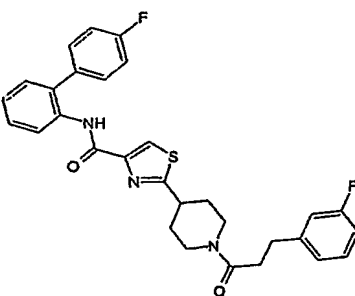


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1068		
1069		
1070		
1071		

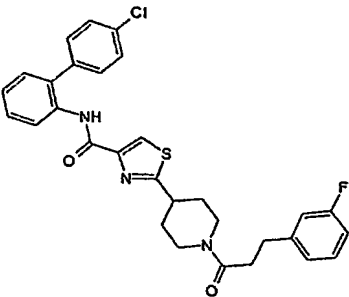
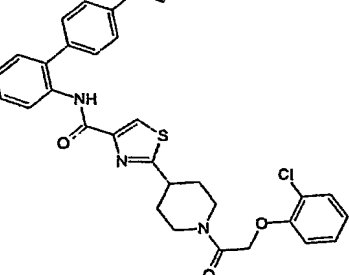
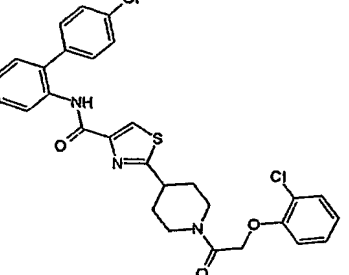
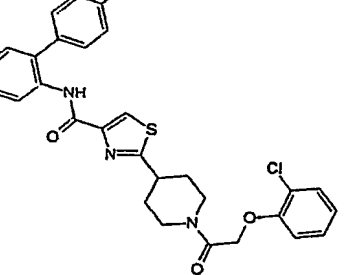
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1072		
1073		
1074		
1075		

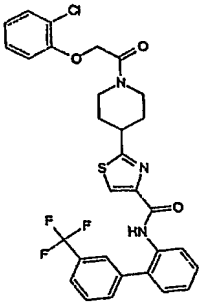
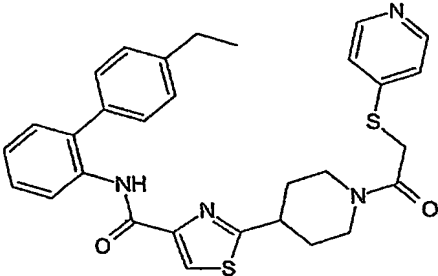
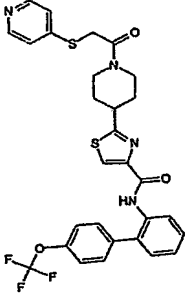
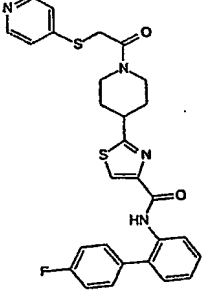


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1076		
1077		
1078		
1079		

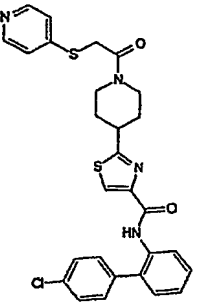
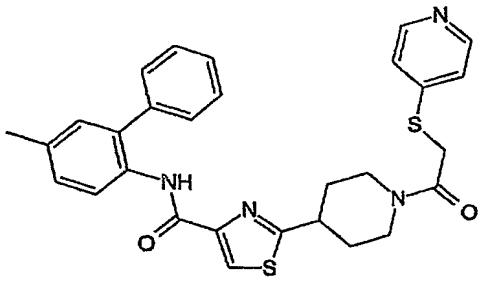
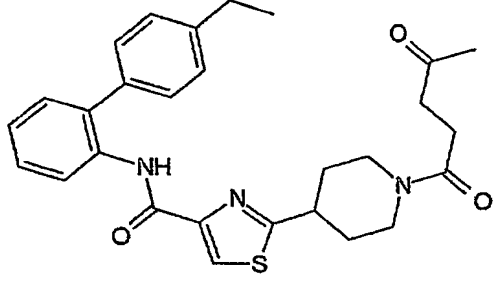
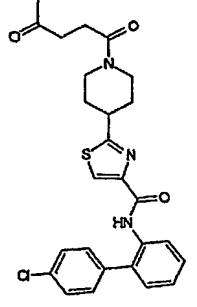
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1080		
1081		
1082		
1083		

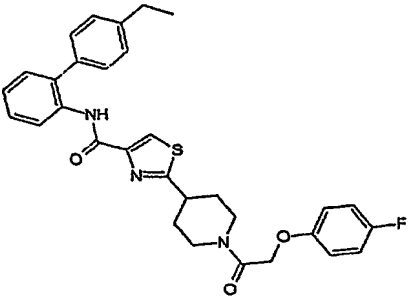
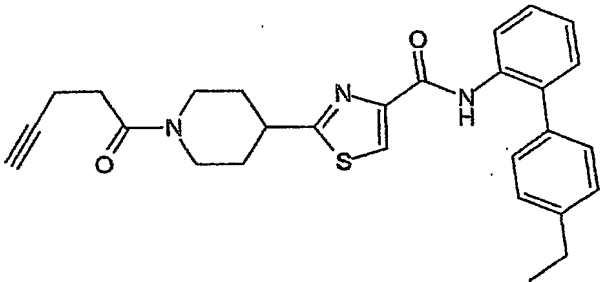
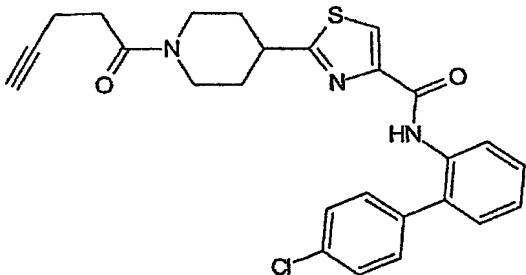
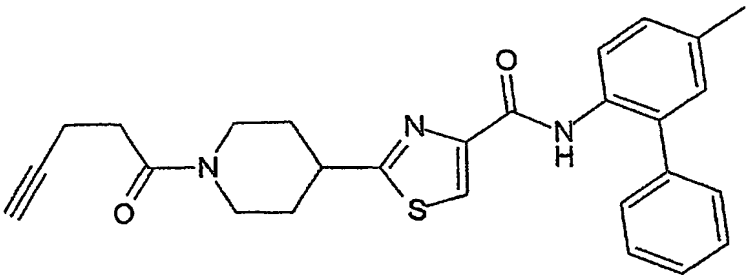


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1084	 <chem>O=C1NC(=O)C2=CC=C(C=C2)C3=CC=C(C=C3)C4=CC=C(C=C4)C5=C(C6=CC=CC=C6S5)N7C8CC(=O)N(C8)CC9=CC=C(C=C9)F</chem>	
1085	 <chem>CCOC(=O)N1CC2C(C1)C3=CC=C(C=C3)S4C(=N2)C(=O)NC5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=C(C=C7)C8=CC=C(C=C8)Cl</chem>	
1086	 <chem>CCOC(=O)N1CC2C(C1)C3=CC=C(C=C3)S4C(=N2)C(=O)NC5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=C(C=C7)C8=CC=C(C=C8)Cl</chem>	
1087	 <chem>CCOC(=O)N1CC2C(C1)C3=CC=C(C=C3)S4C(=N2)C(=O)NC5=CC=C(C=C5)C6=CC=C(C=C6)C7=CC=C(C=C7)C8=CC=C(C=C8)Cl</chem>	

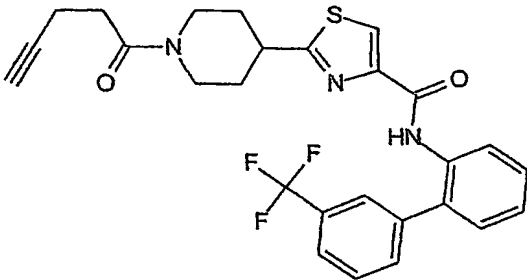
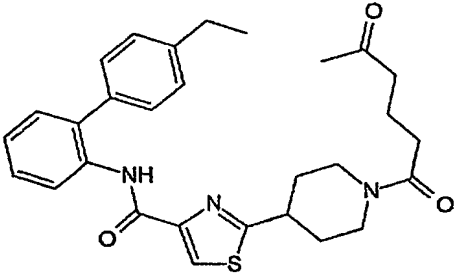
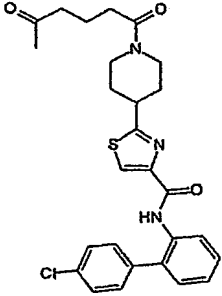
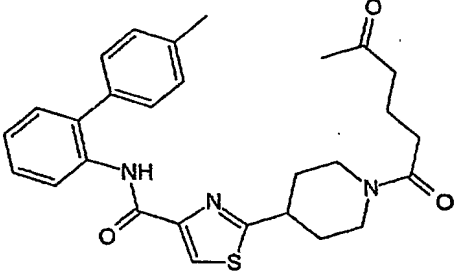
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1088		
1089		
1090		
1091		

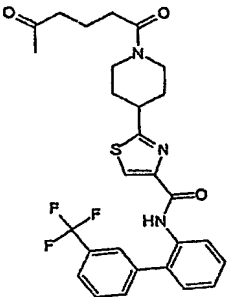
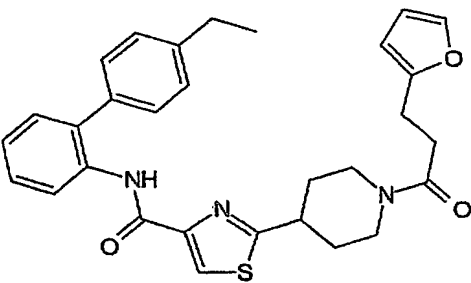
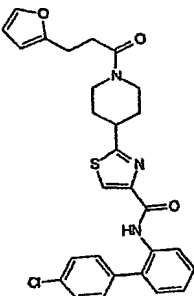
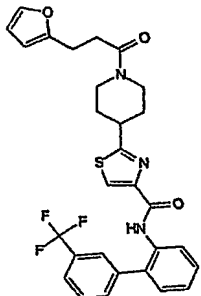


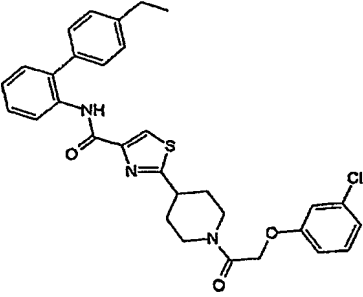
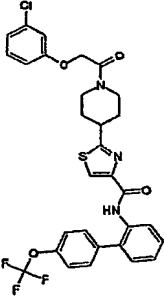
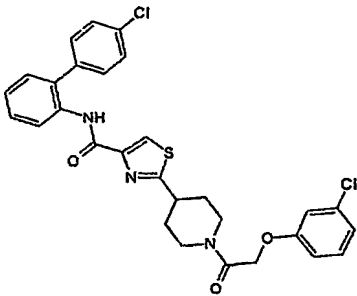
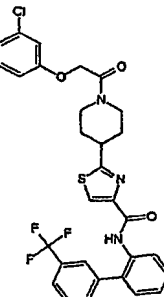
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1092		
1093		
1094		
1095		

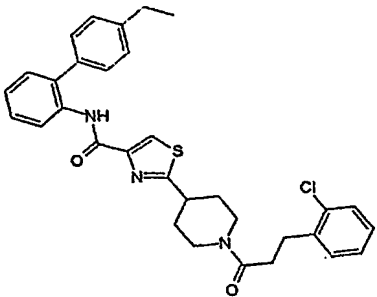
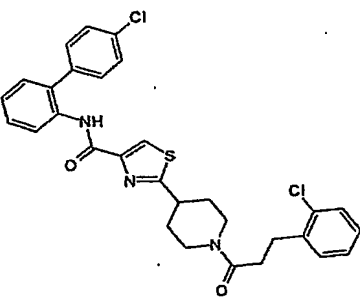
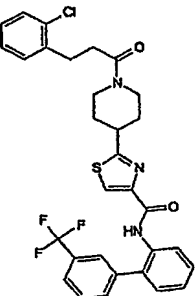
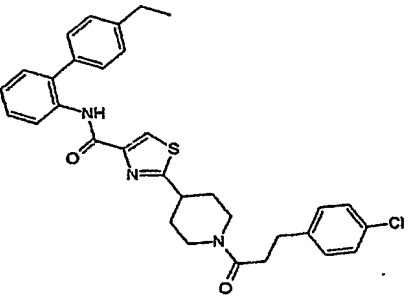
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1096		
1097		
1098		
1099		

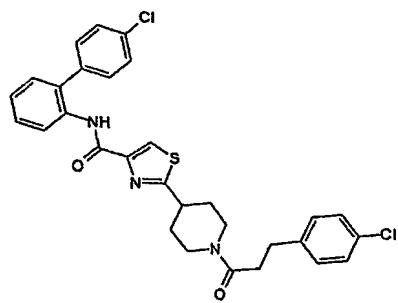
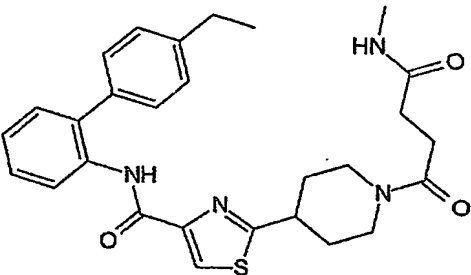
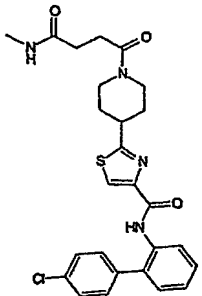
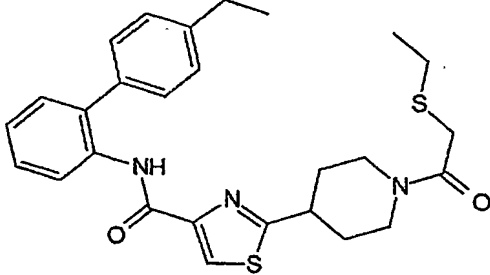


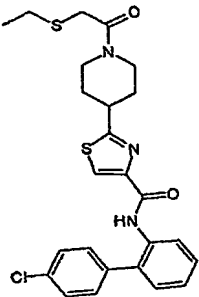
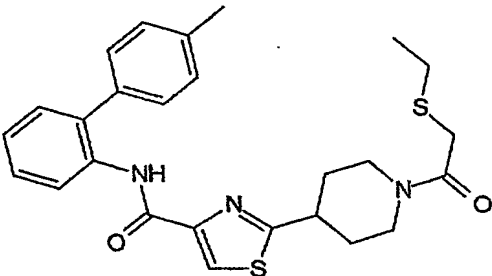
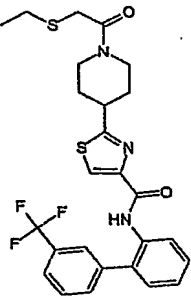
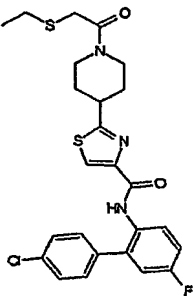
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1100		
1101		
1102		
1103		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1104		
1105		
1106		
1107		

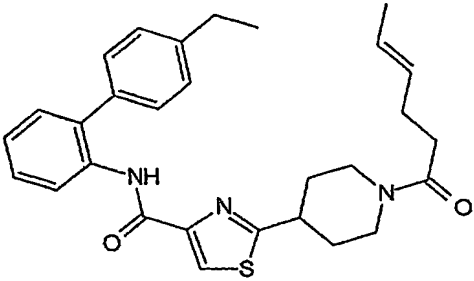
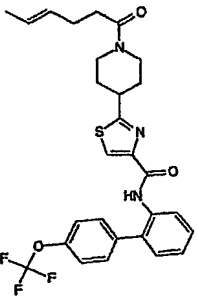
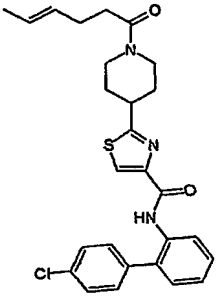
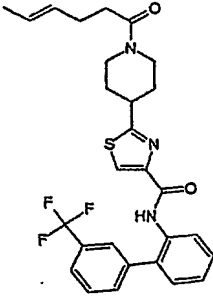
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1108		
1109		
1110		
1111		

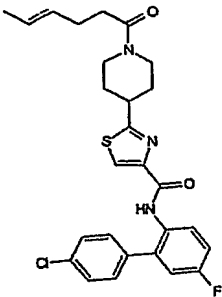
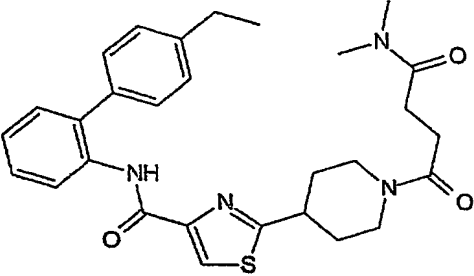
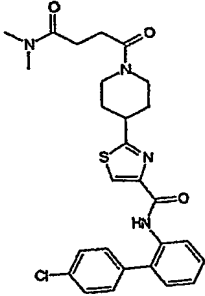
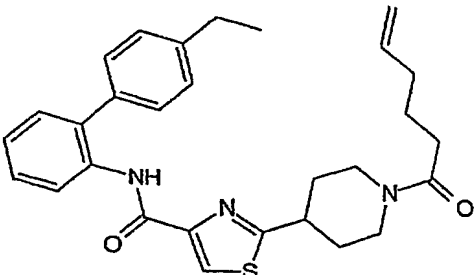
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1112		
1113		
1114		
1115		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1116		
1117		
1118		
1119		

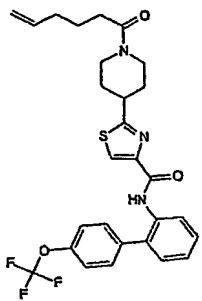
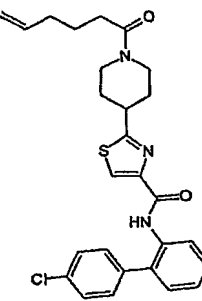
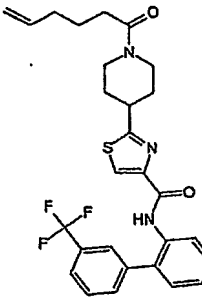
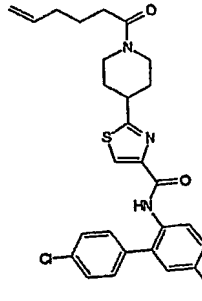
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1120		
1121		
1122		
1123		

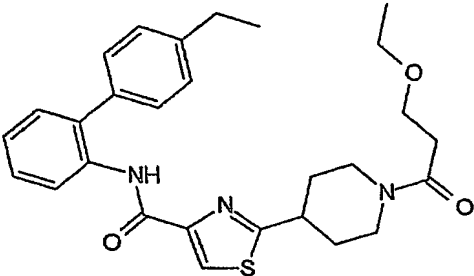
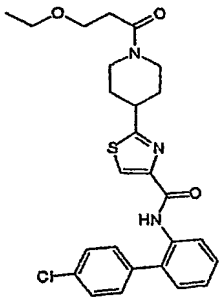
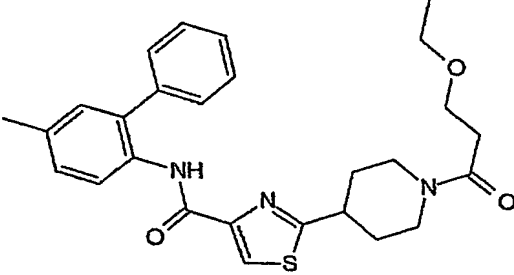
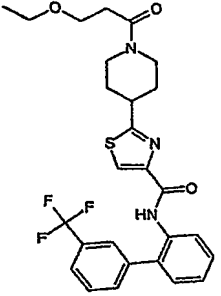


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1124		
1125		
1126		
1127		

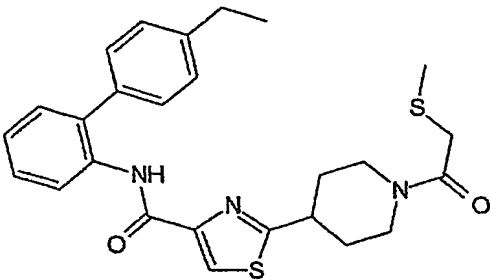
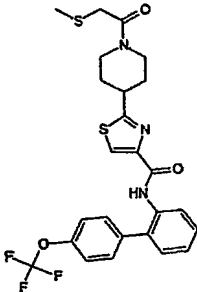
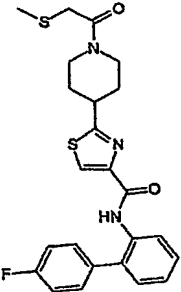
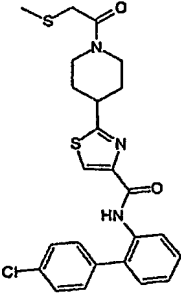
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1128		
1129		
1130		
1131		

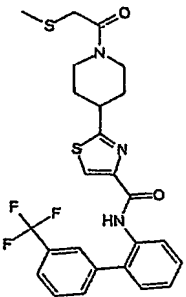
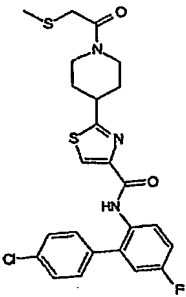
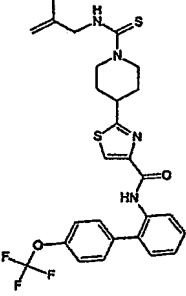
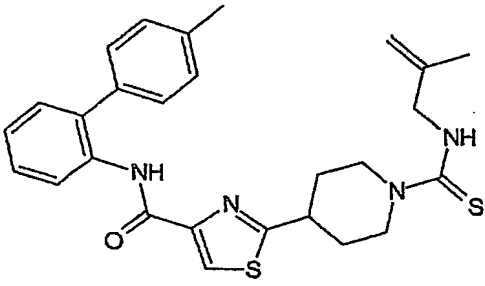


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1132		
1133		
1134		
1135		

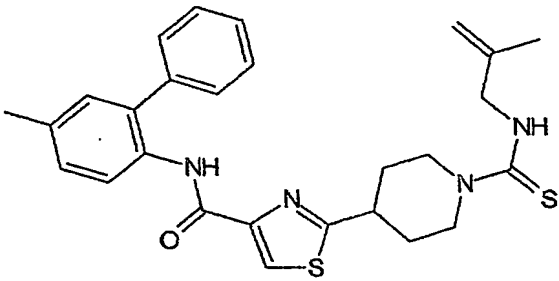
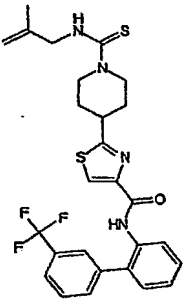
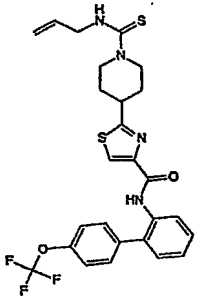
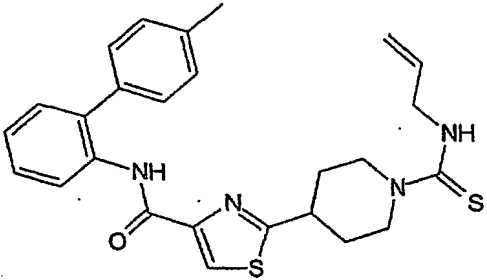
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1136		
1137		
1138		
1139		

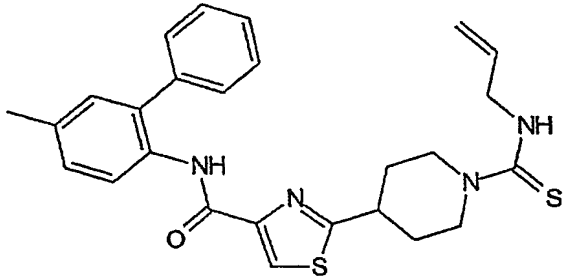
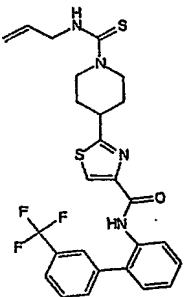
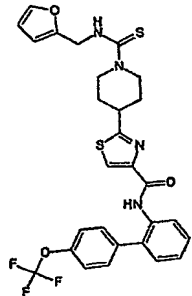
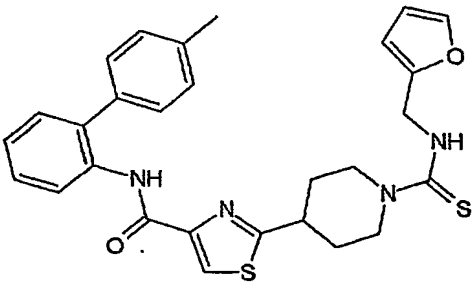


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1140		
1141		
1142		
1143		

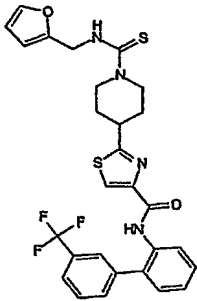
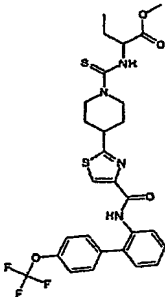
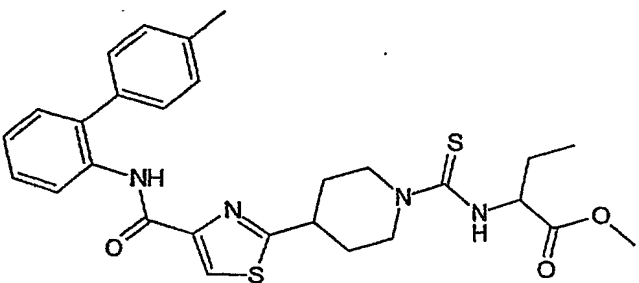
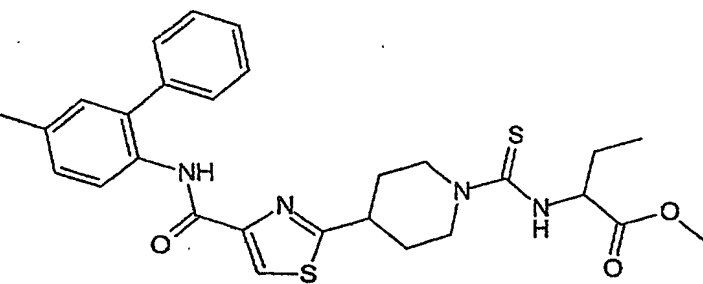
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1144		
1145		
1146		
1147		

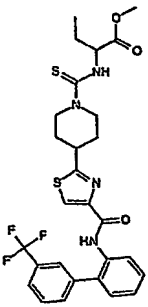
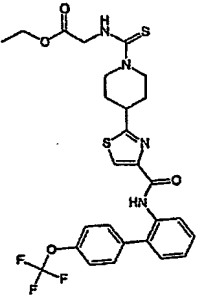
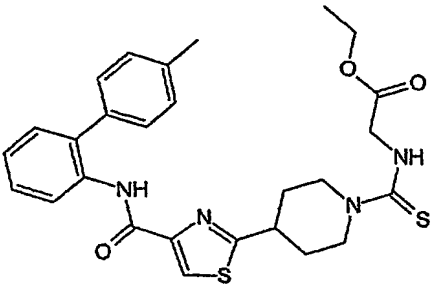
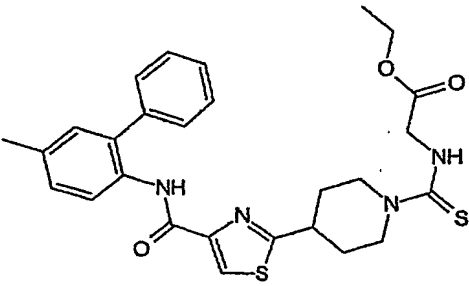


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1148		
1149		
1150		
1151		

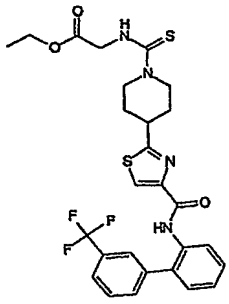
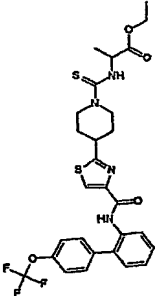
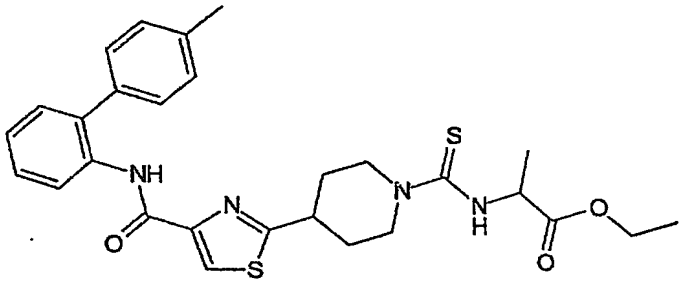
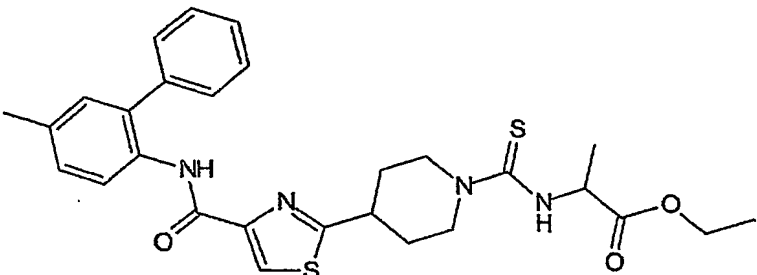
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1152		
1153		
1154		
1155		

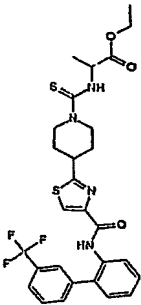
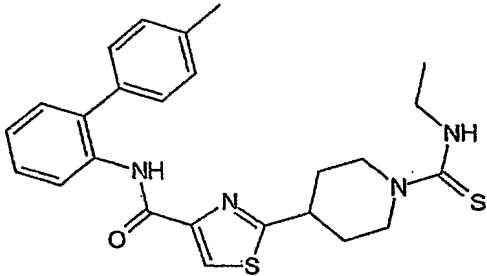
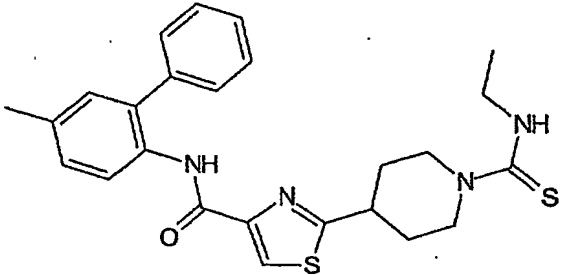
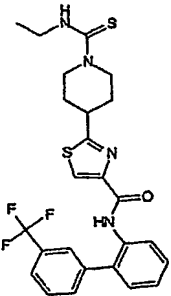


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1156		
1157		
1158		
1159		

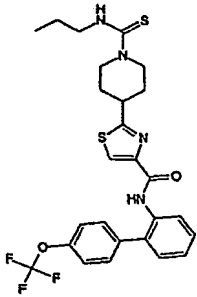
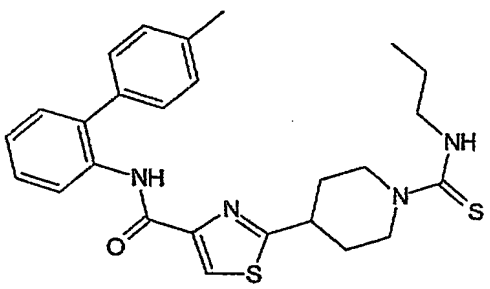
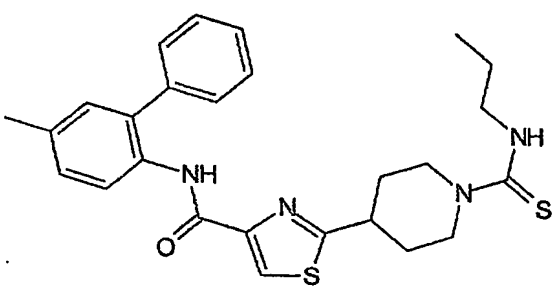
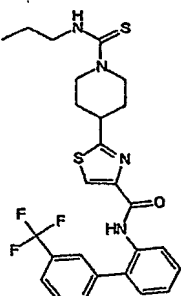
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1160		
1161		
1162		
1163		

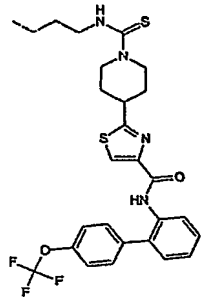
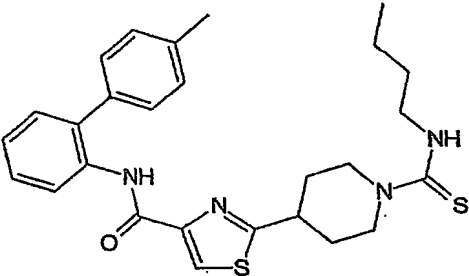
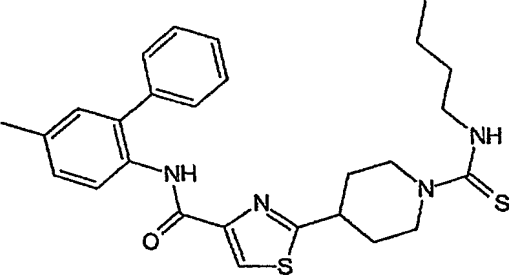
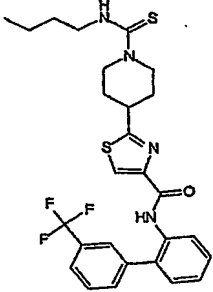


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1164		
1165		
1166		
1167		

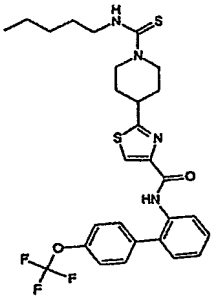
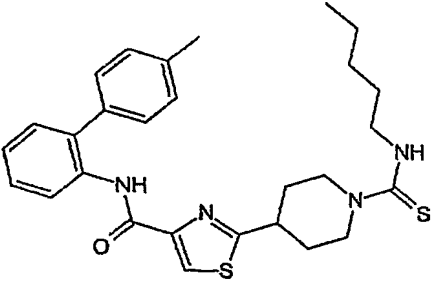
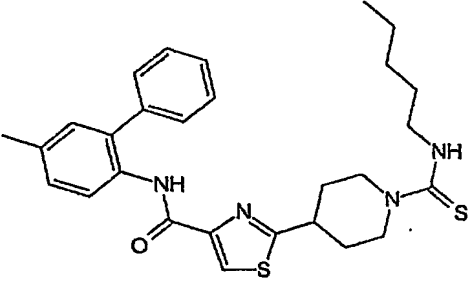
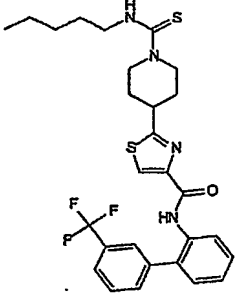
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1168		
1169		
1170		
1171		

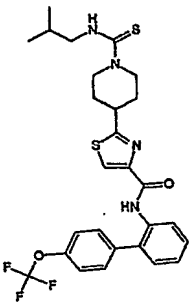
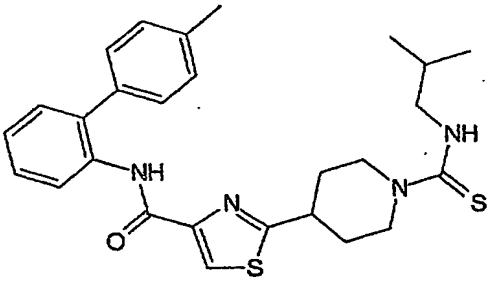
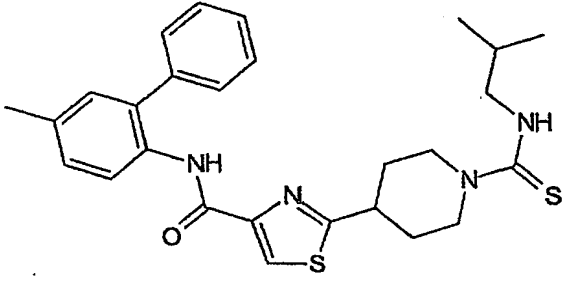
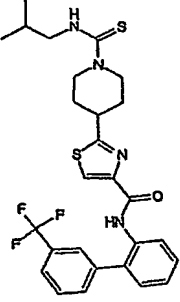


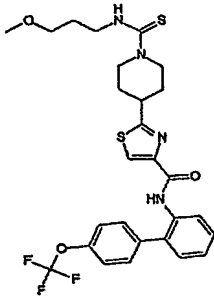
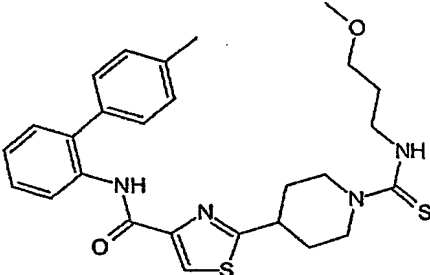
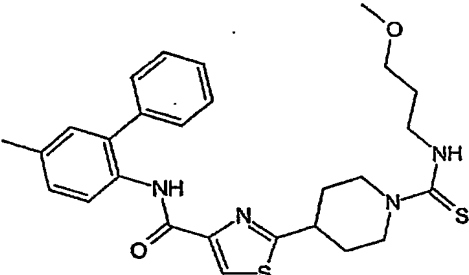
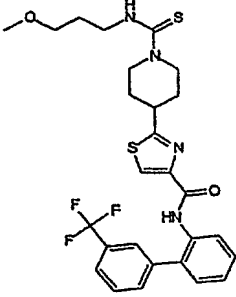
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1172		
1173		
1174		
1175		

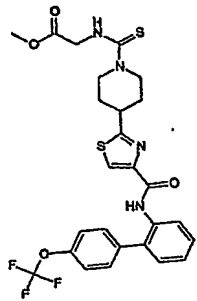
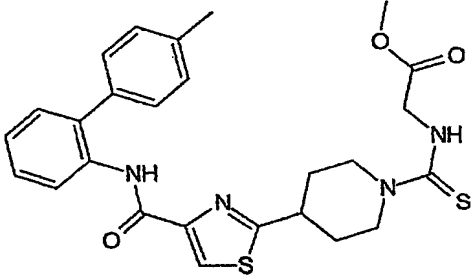
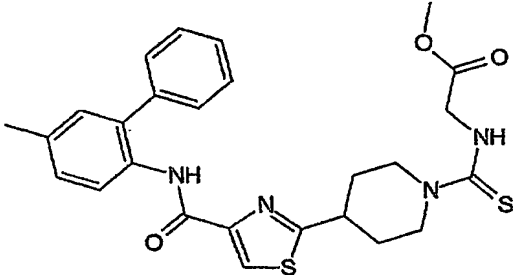
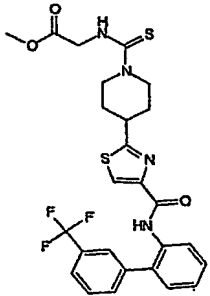
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1176		
1177		
1178		
1179		



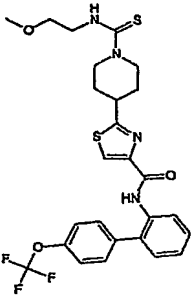
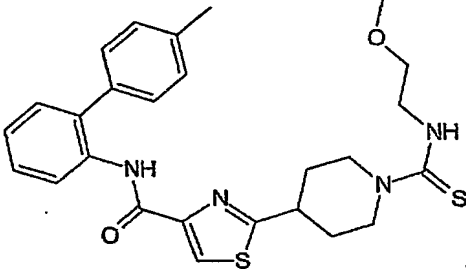
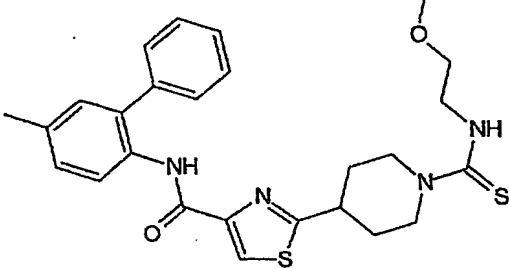
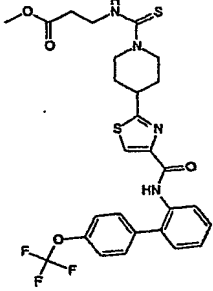
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1180		
1181		
1182		
1183		

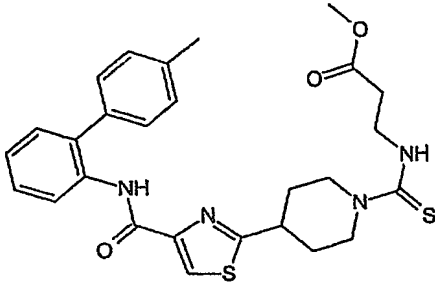
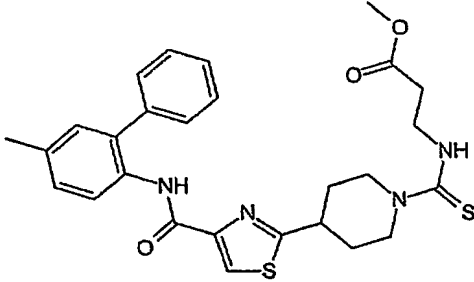
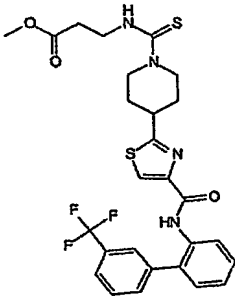
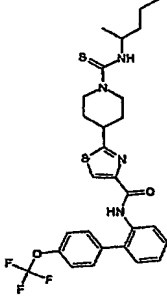
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1184		
1185		
1186		
1187		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1188		
1189		
1190		
1191		

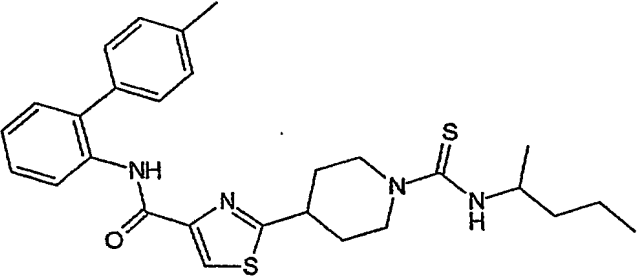
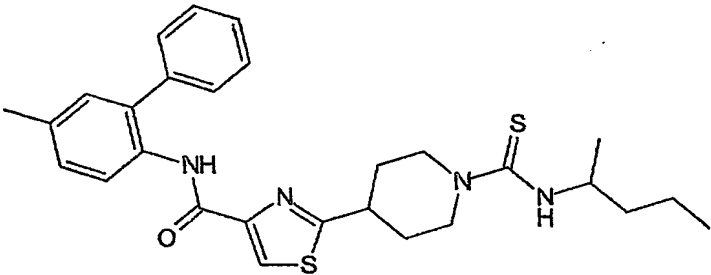
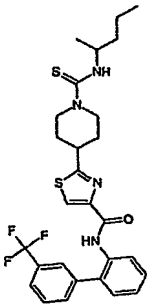
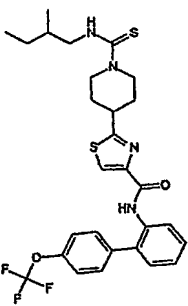
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1192		
1193		
1194		
1195		

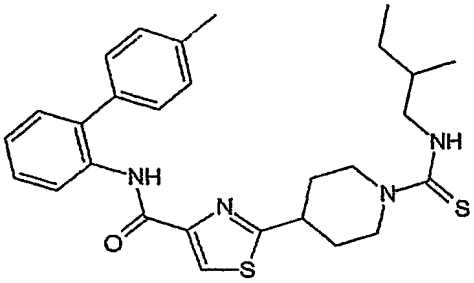
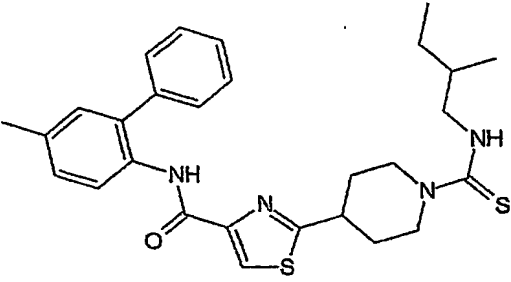
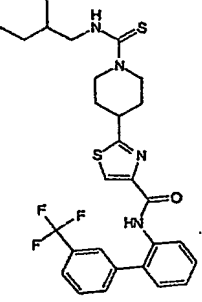
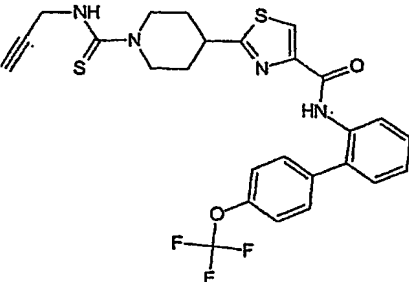


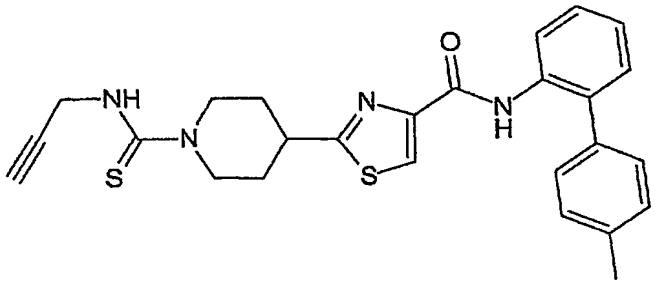
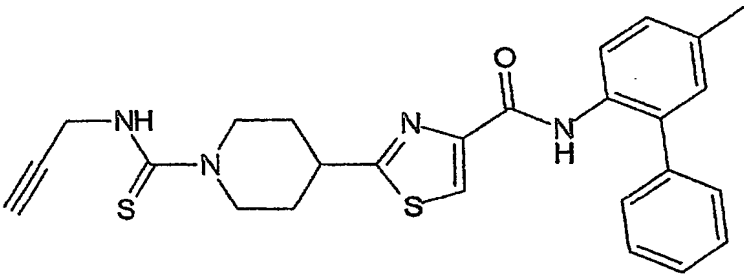
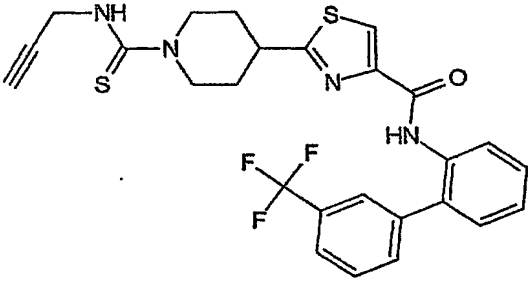
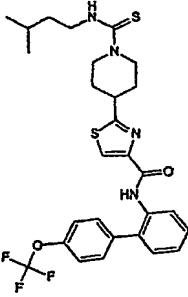
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1196		
1197		
1198		
1199		

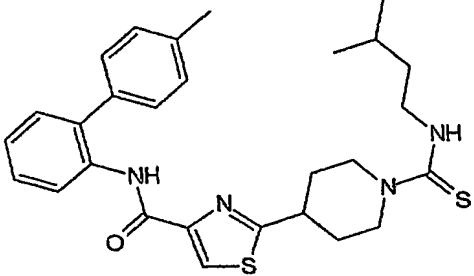
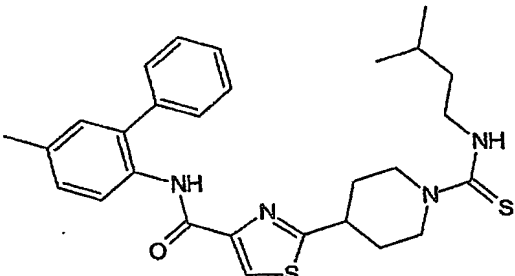
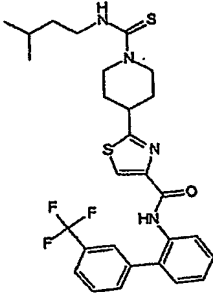
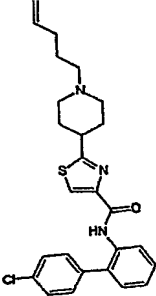
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1200		
1201		
1202		
1203		



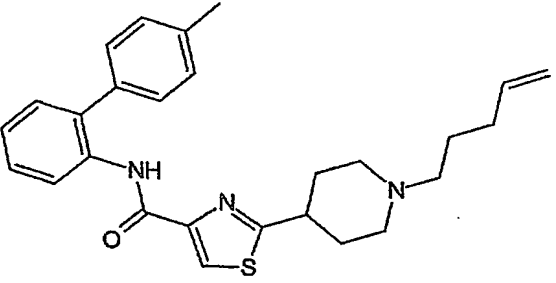
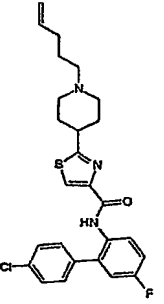
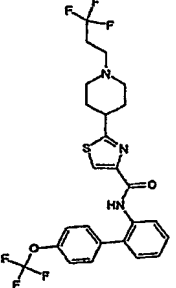
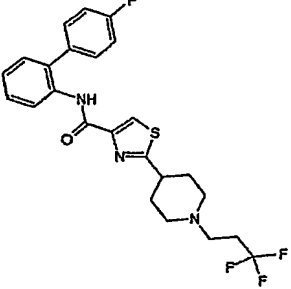
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1204		
1205		
1206		
1207		

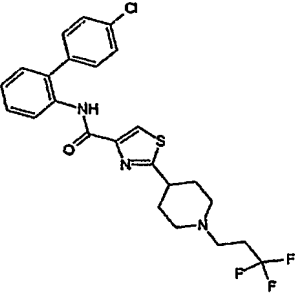
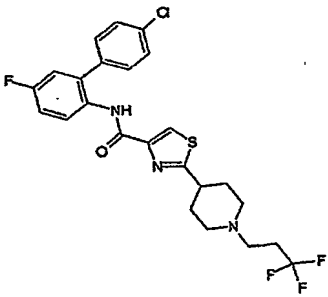
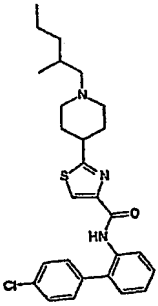
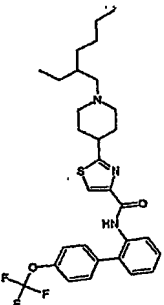
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1208		
1209		
1210		
1211		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1212		
1213		
1214		
1215		

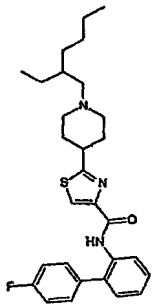
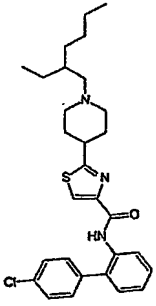
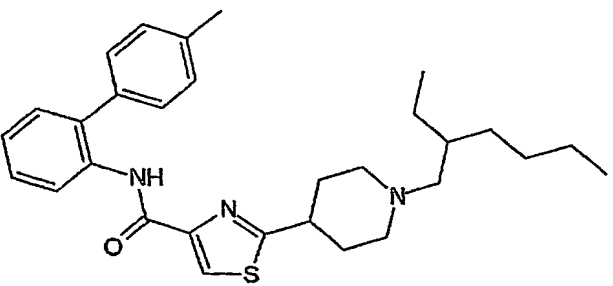
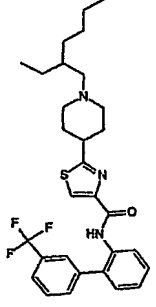
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1216		
1217		
1218		
1219		

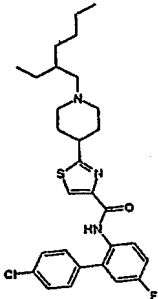
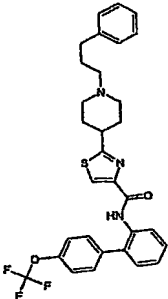
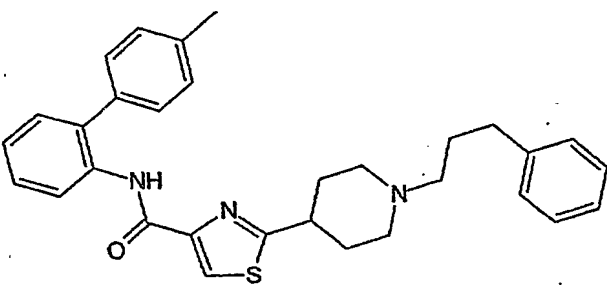
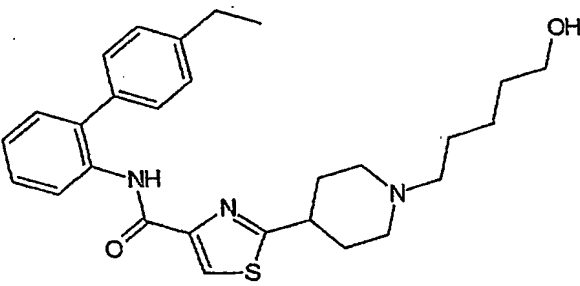


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1220		
1221		
1222		
1223		

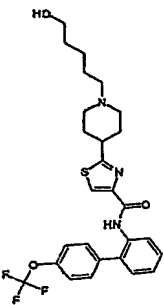
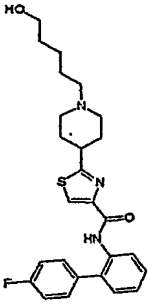
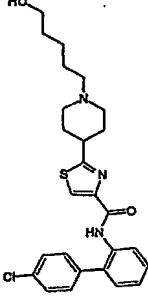
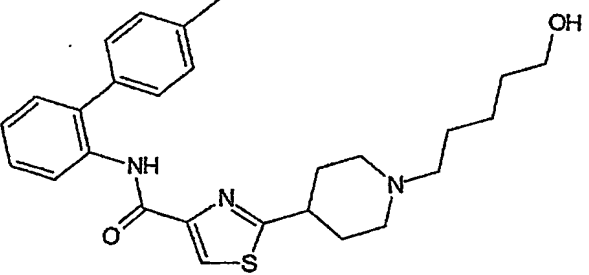
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1224		
1225		
1226		
1227		

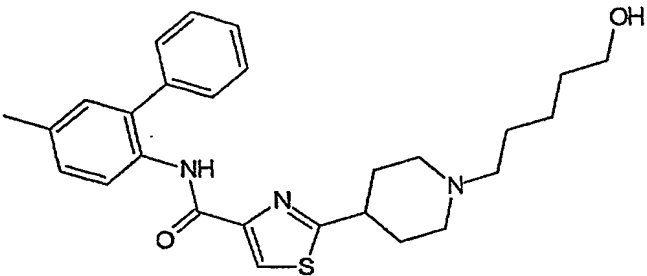
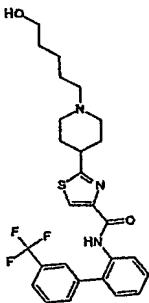
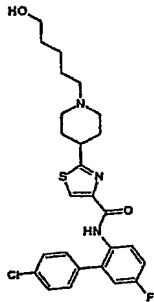
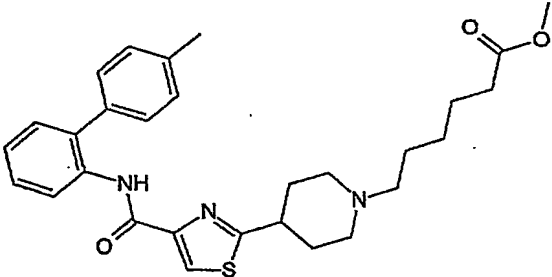


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1228		
1229		
1230		
1231		

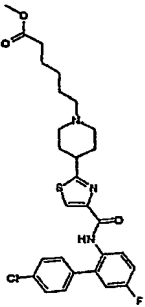
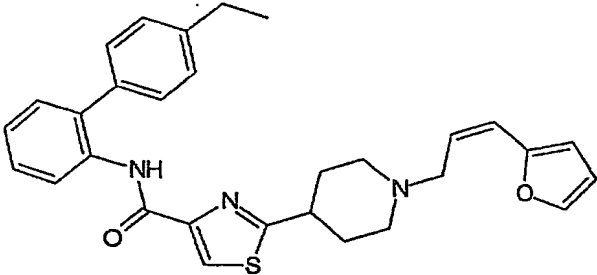
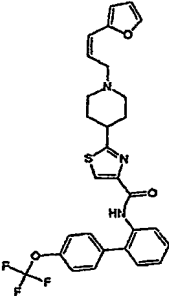
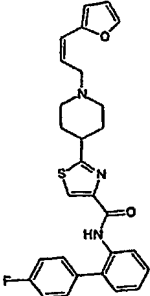
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1232		
1233		
1234		
1235		

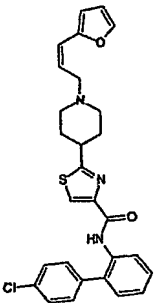
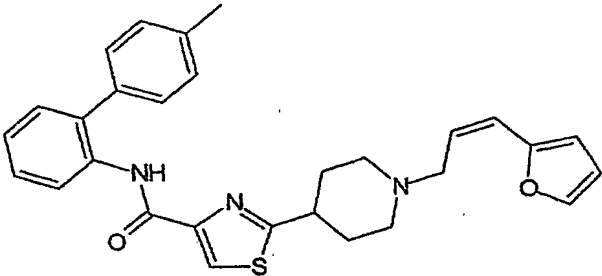
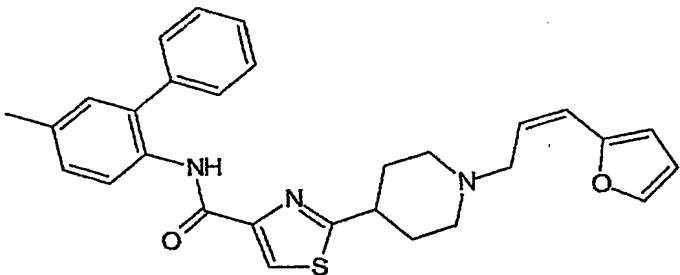
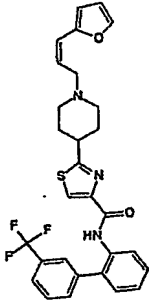


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1236		
1237		
1238		
1239		

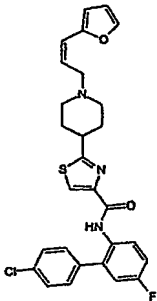
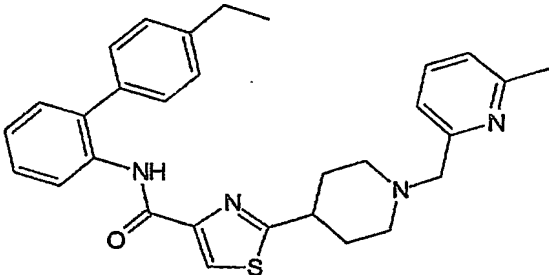
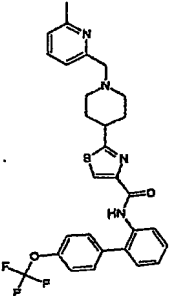
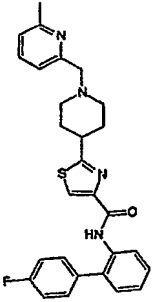
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1240		
1241		
1242		
1243		

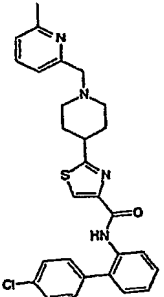
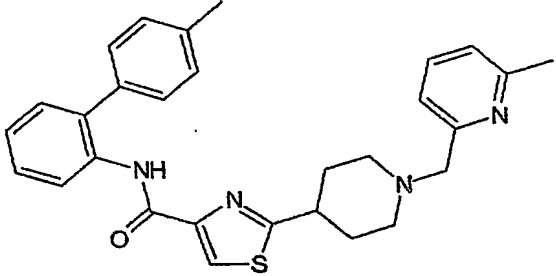
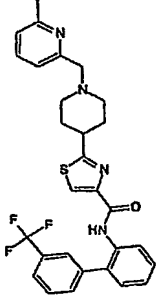
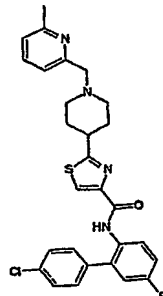


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1244		
1245		
1246		
1247		

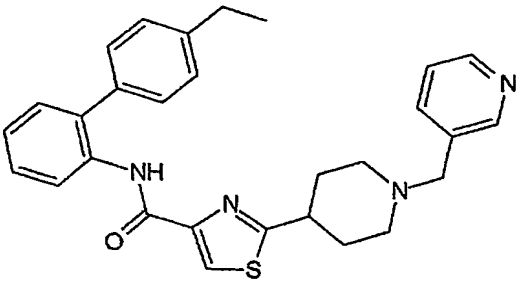
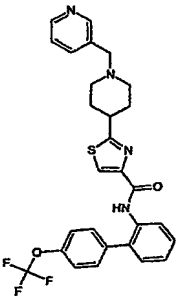
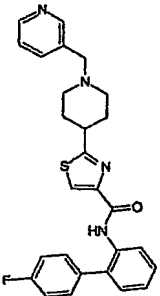
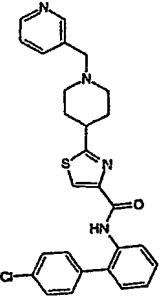
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1248		
1249		
1250		
1251		

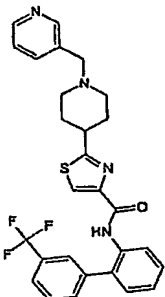
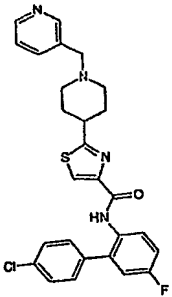
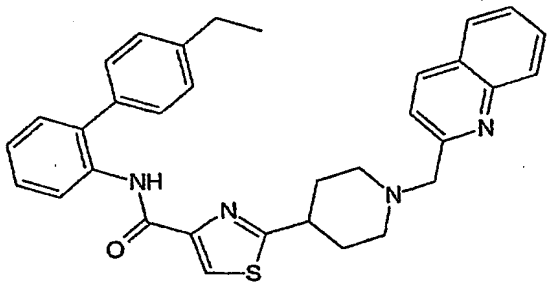
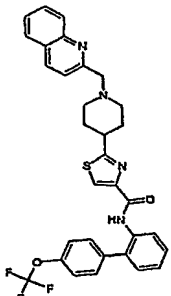


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1252		
1253		
1254		
1255		

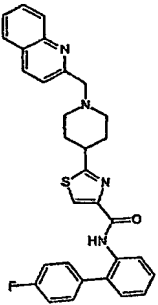
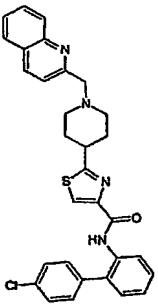
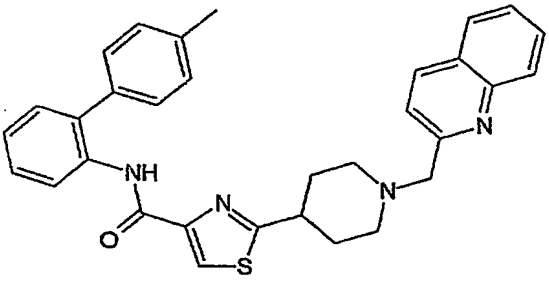
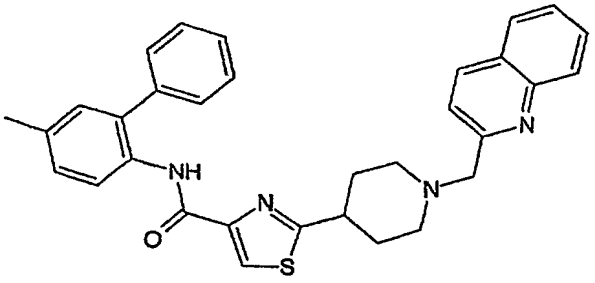
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1256		
1257		
1258		
1259		

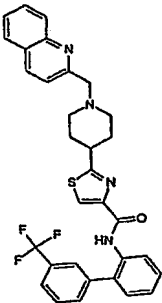
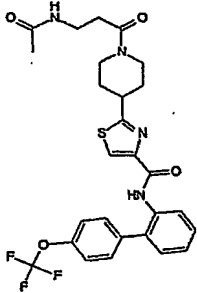
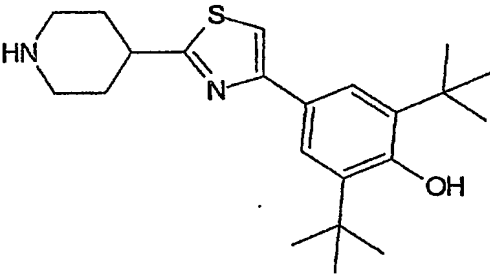
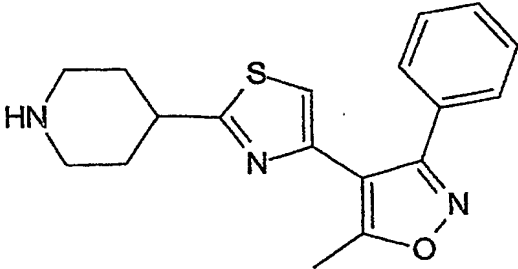


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1260		
1261		
1262		
1263		

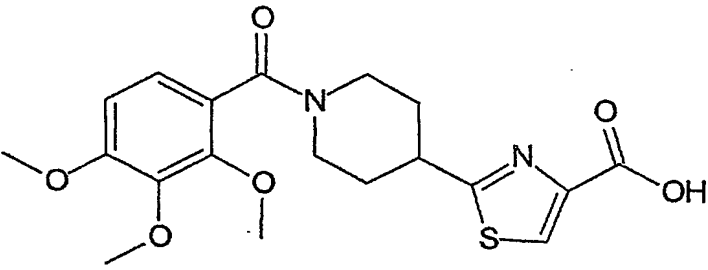
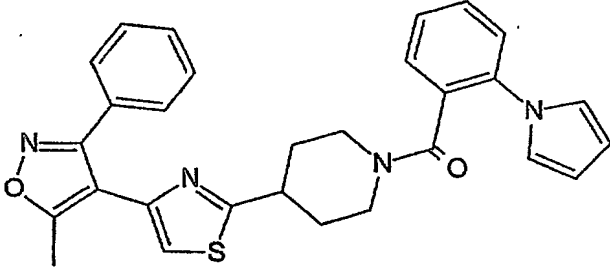
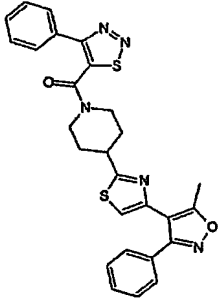
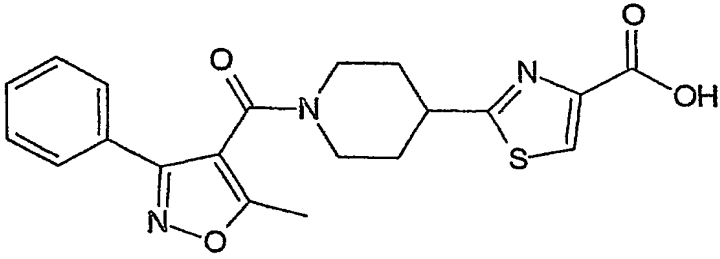
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1264		
1265		
1266		
1267		

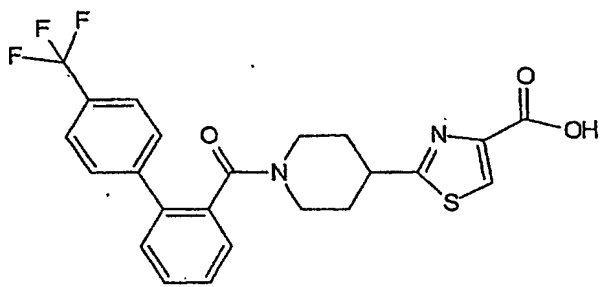
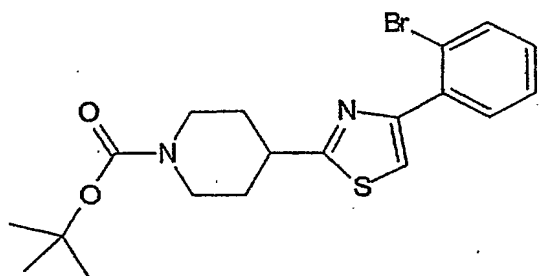
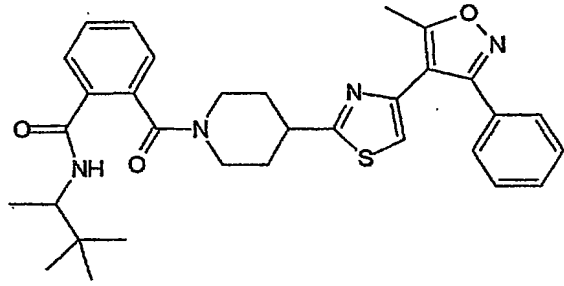
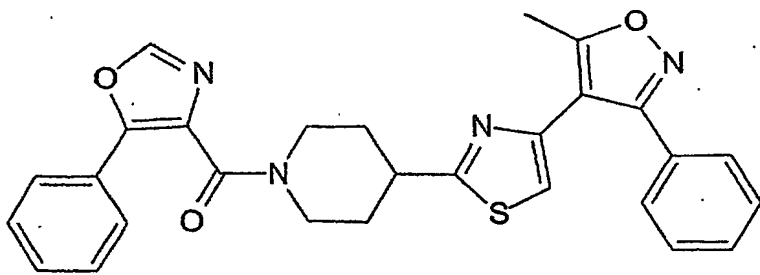


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1268		
1269		
1270		
1271		

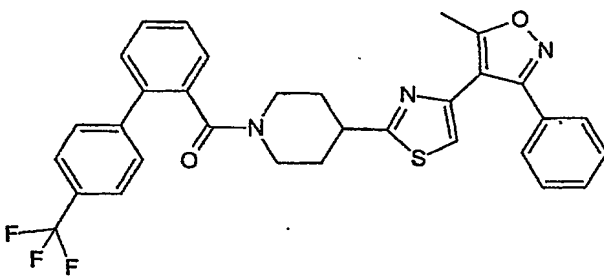
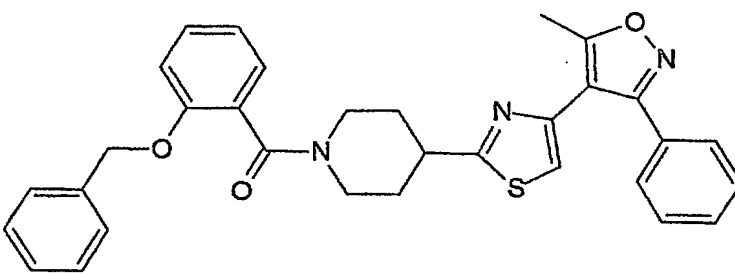
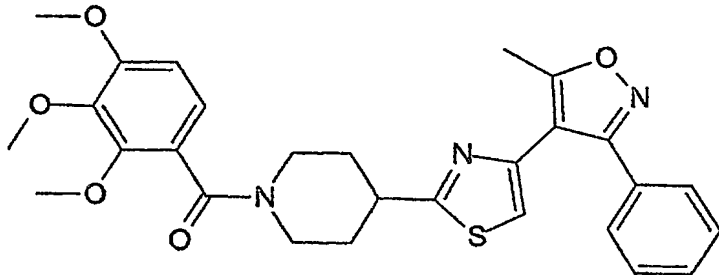
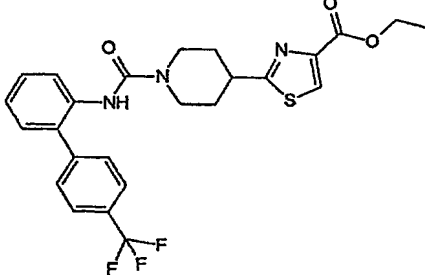
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1272		
1273		
1274		
1275		

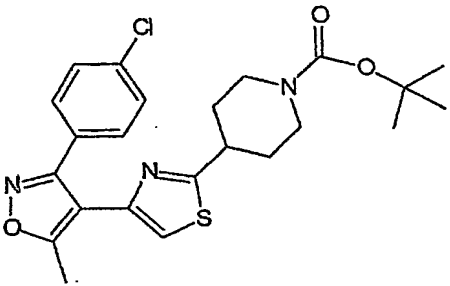
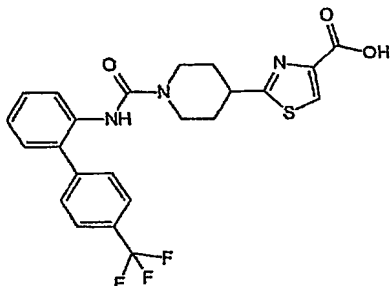
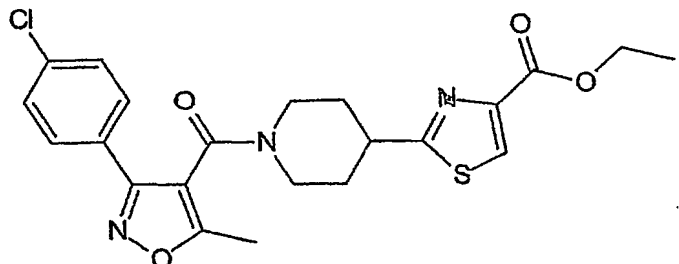
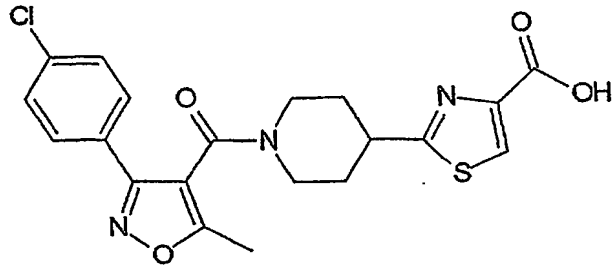


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1276		
1277		
1278		
1279		

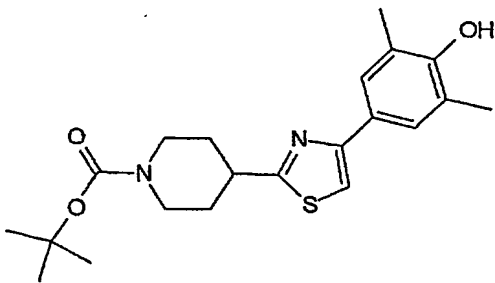
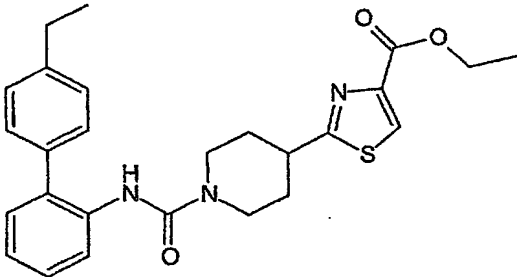
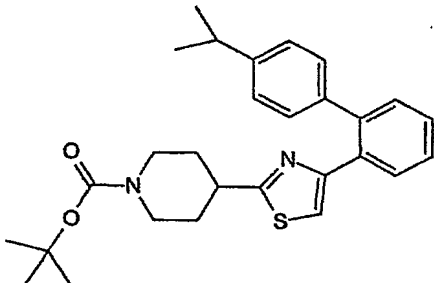
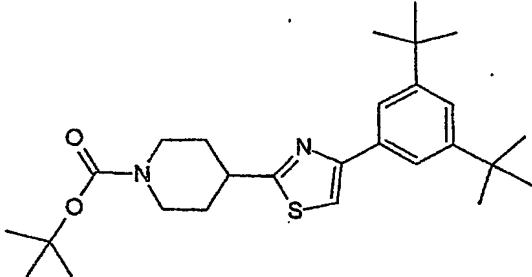
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1280		
1281		
1282		
1283		

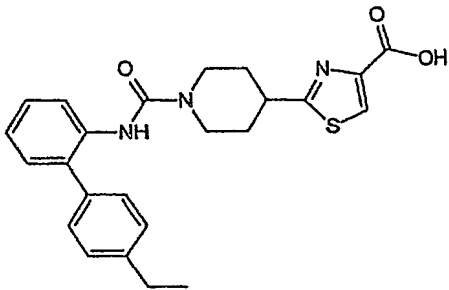
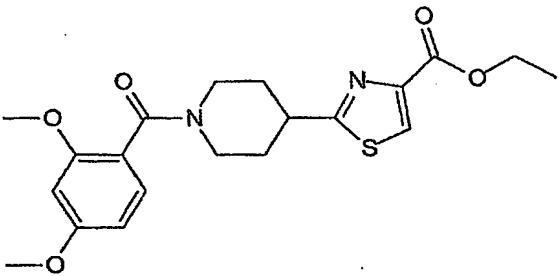
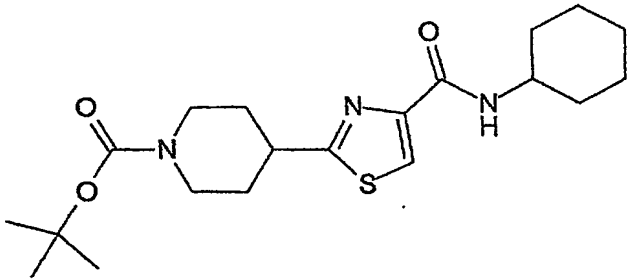
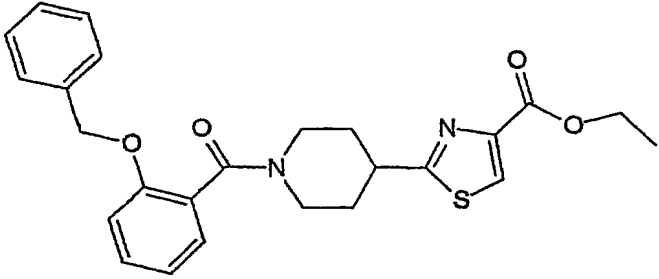


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1284		
1285		
1286		
1287		

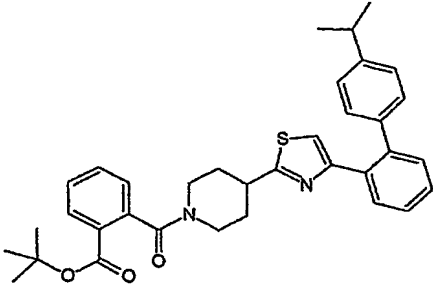
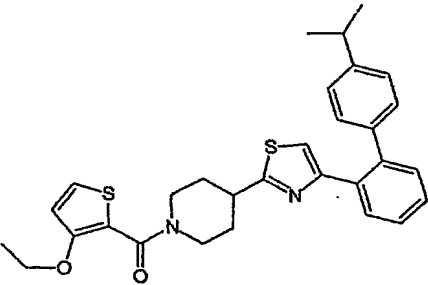
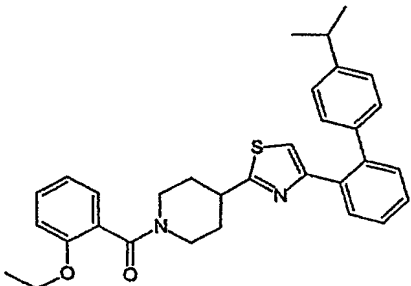
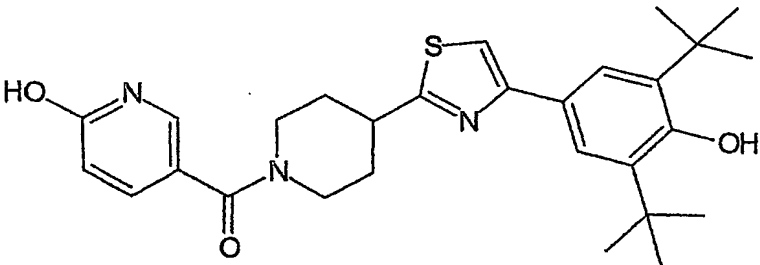
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1288		
1289		
1290		
1291		

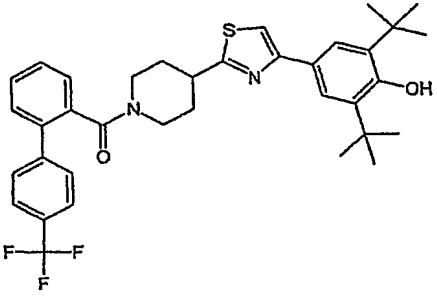
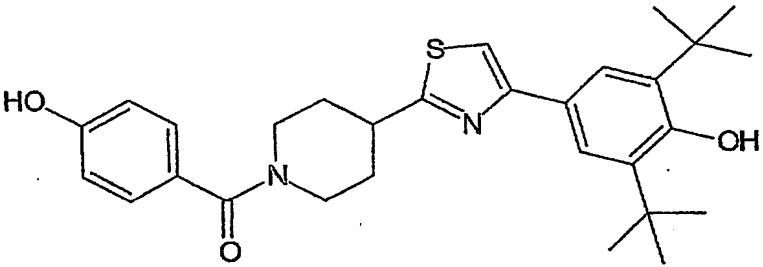
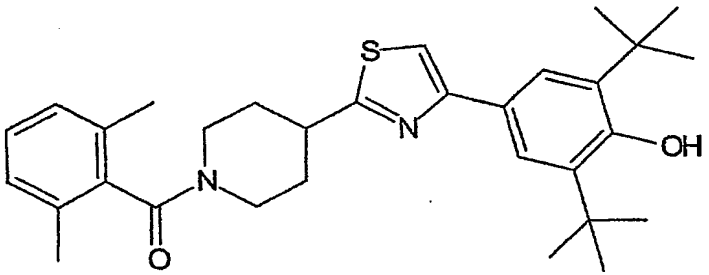
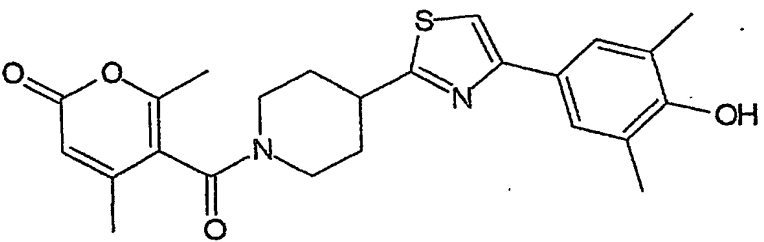


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1292		
1293		
1294		
1295		

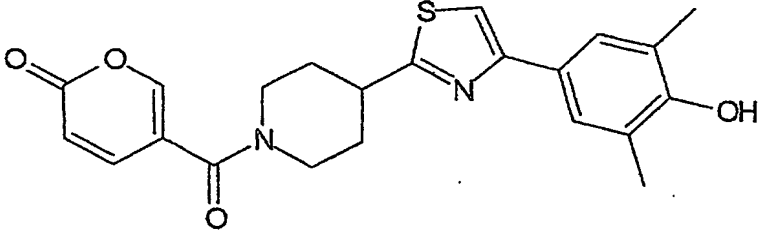
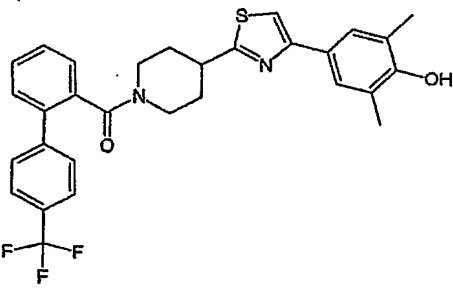
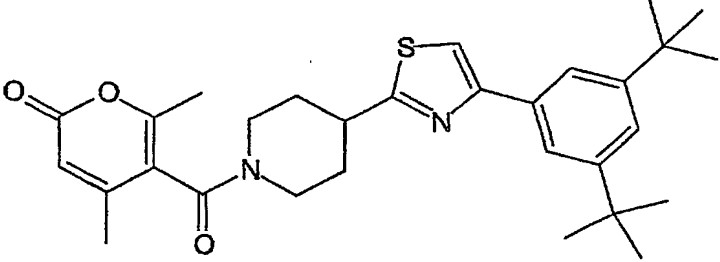
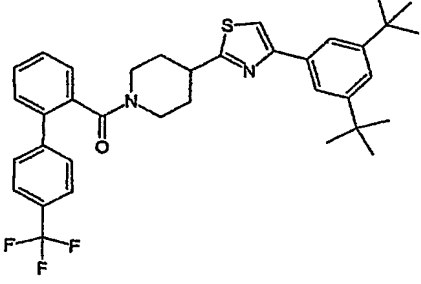
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1296		
1297		
1298		
1299		

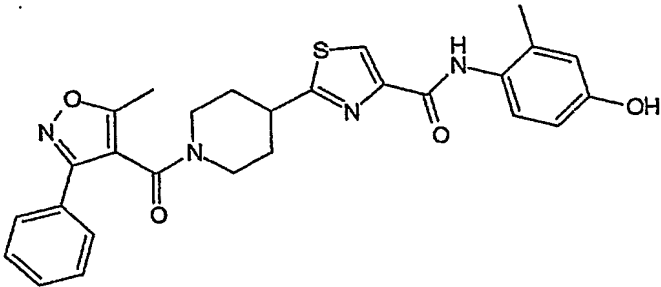
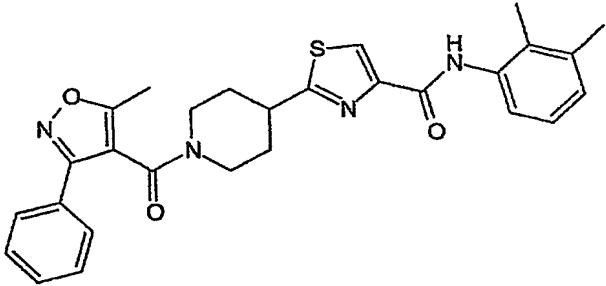
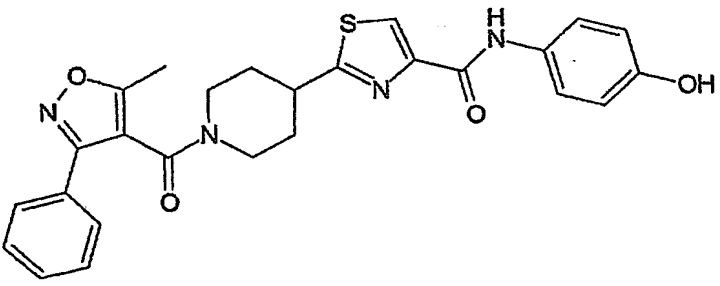
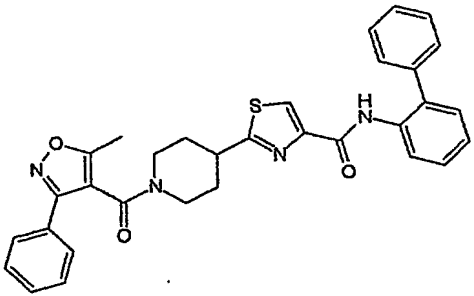


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1300		
1301		
1302		
1303		

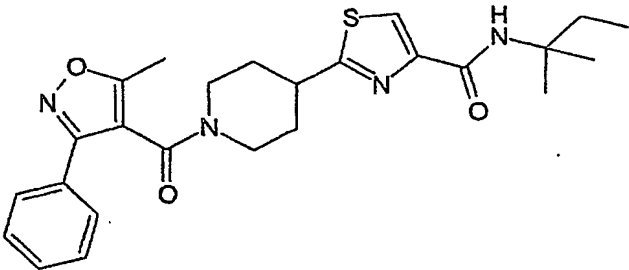
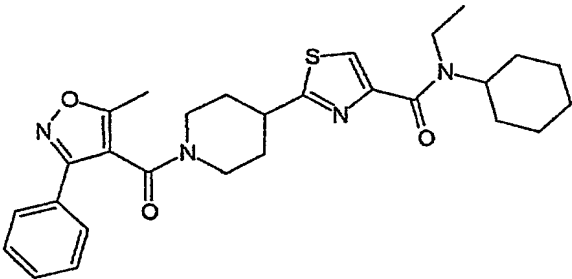
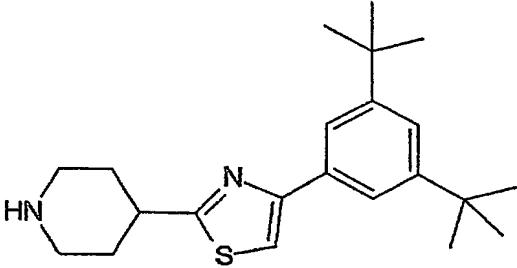
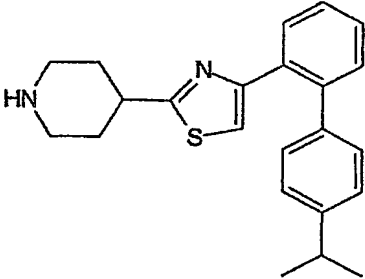
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1304		
1305		
1306		
1307		

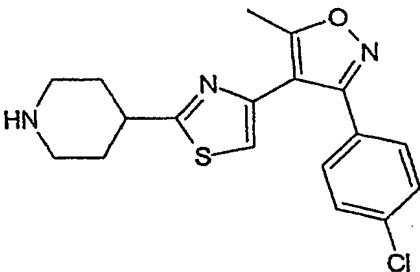
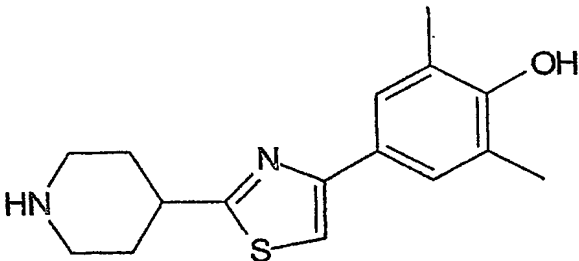
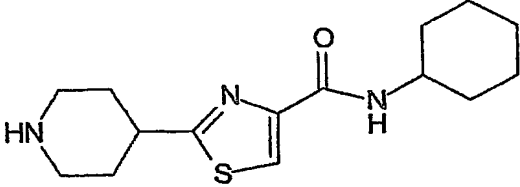
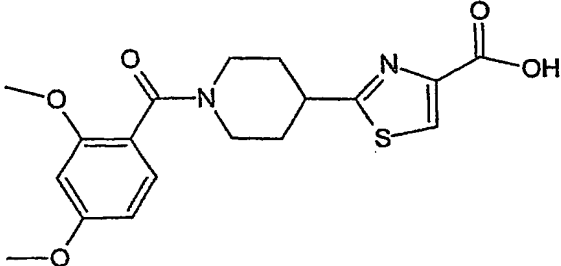


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1308		
1309		
1310		
1311		

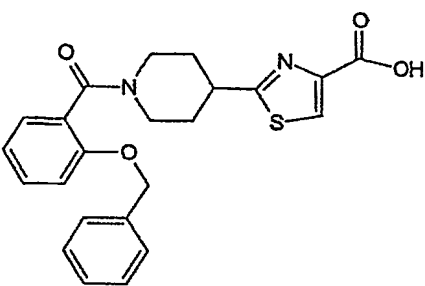
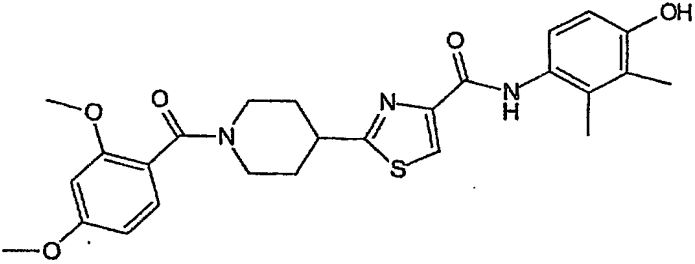
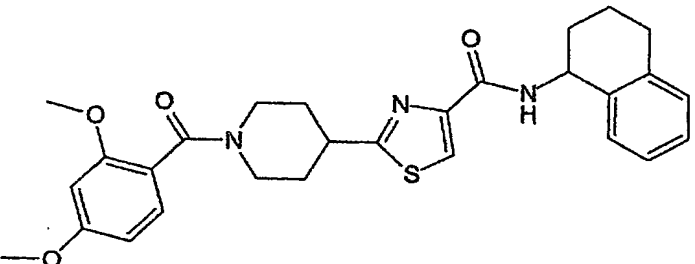
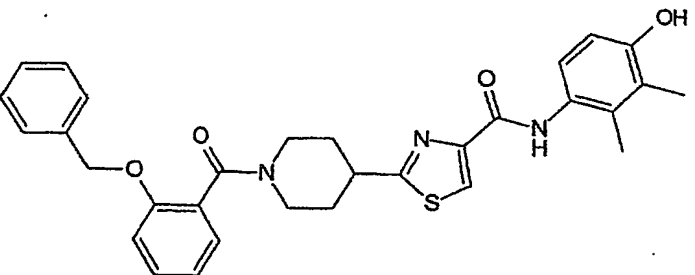
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1312		
1313		
1314		
1315		

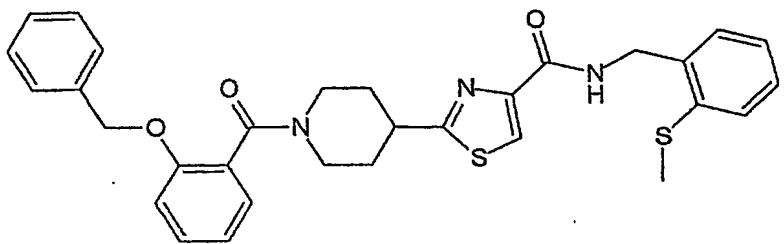
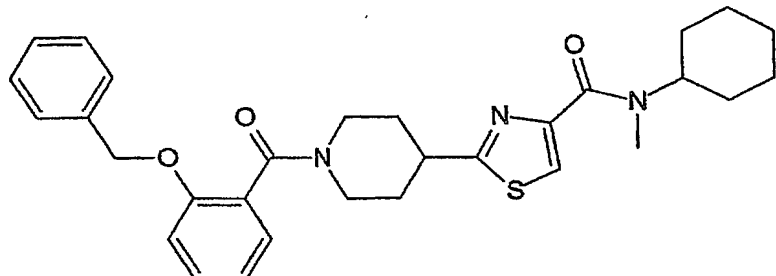
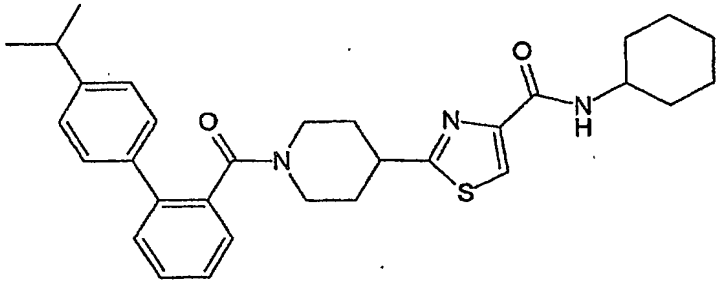
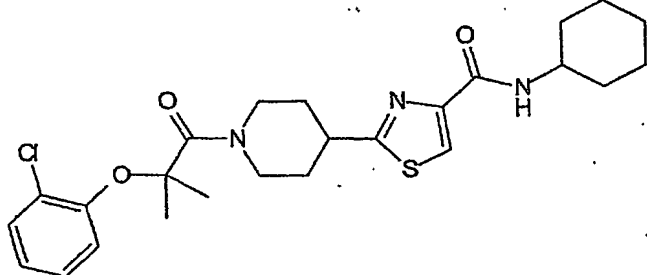


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1316		
1317		
1318		
1319		

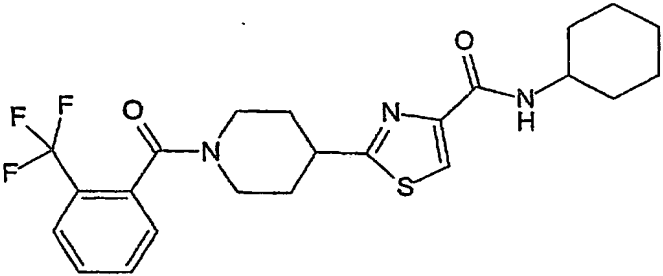
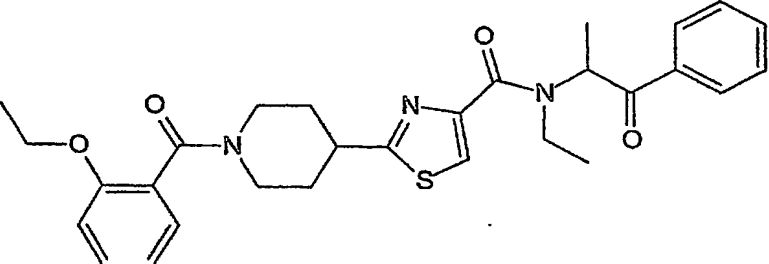
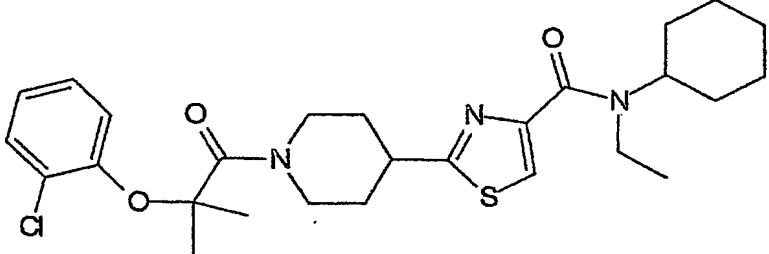
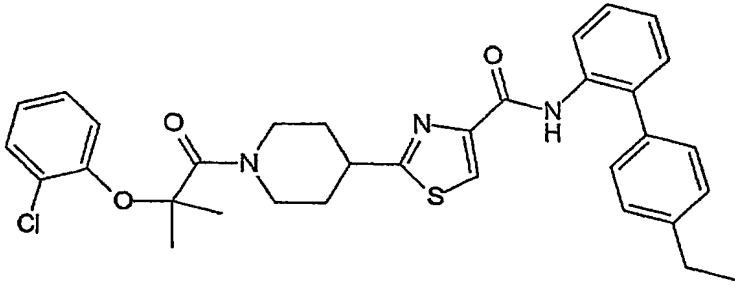
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1320		
1321		
1322	 H-Cl	
1323		

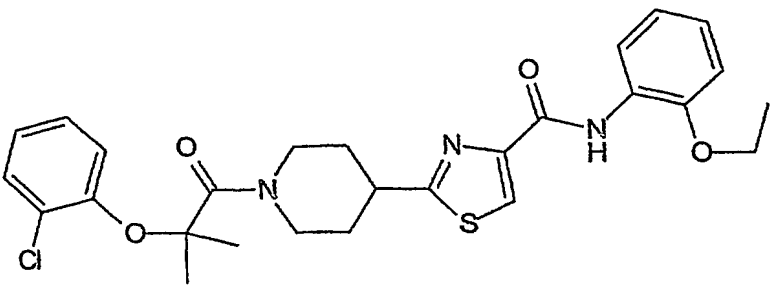
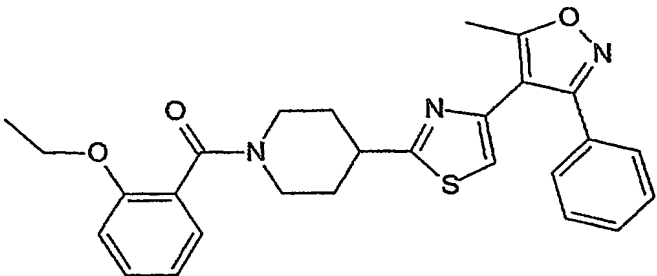
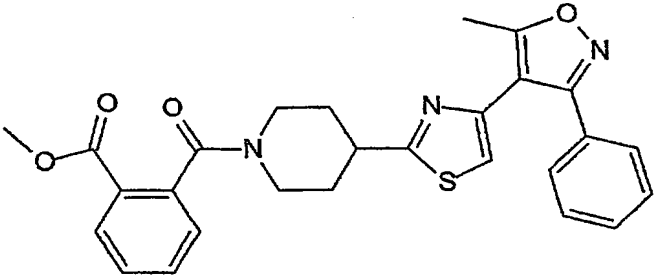
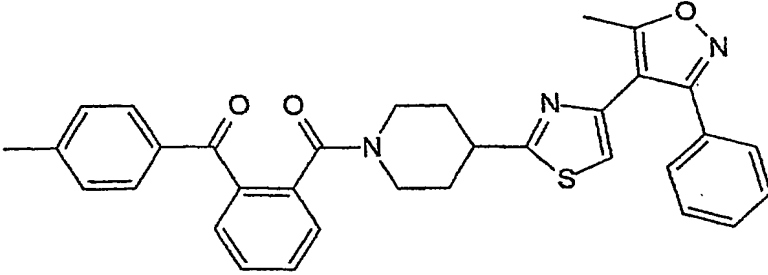


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1324		
1325		
1326		
1327		

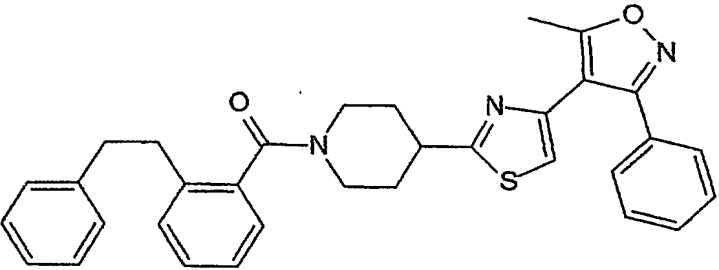
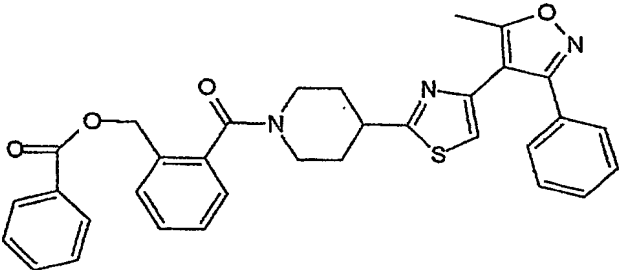
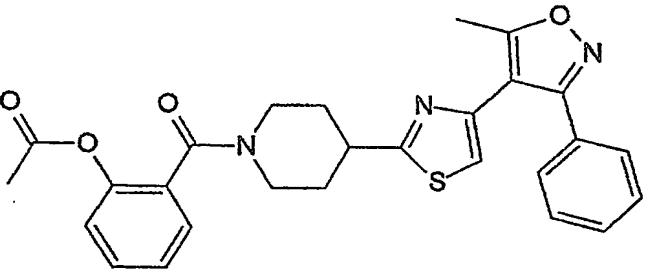
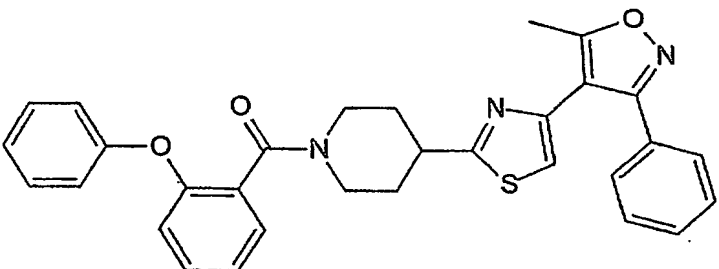
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1328		
1329		
1330		
1331		

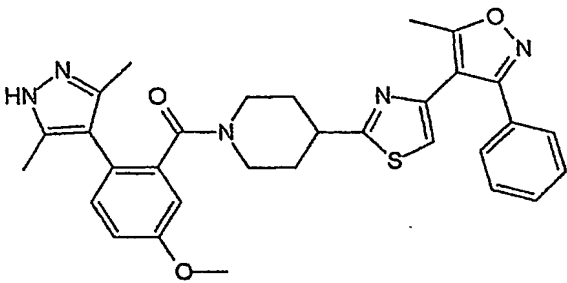
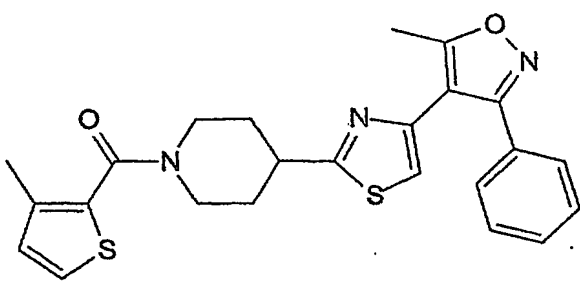
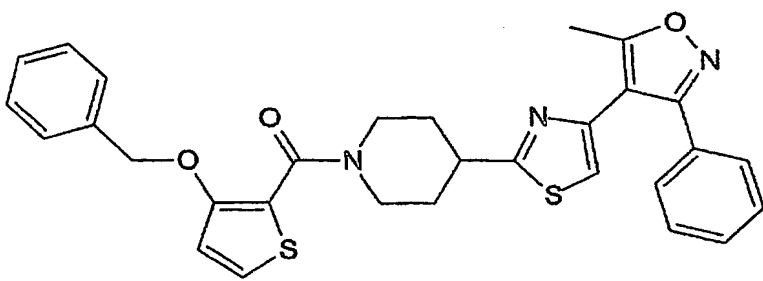
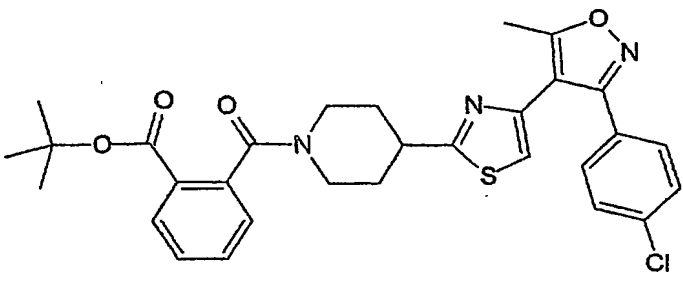


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1332		
1333		
1334		
1335		

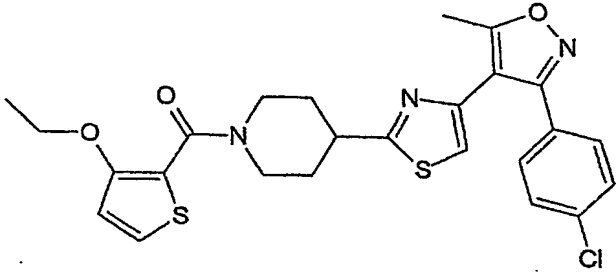
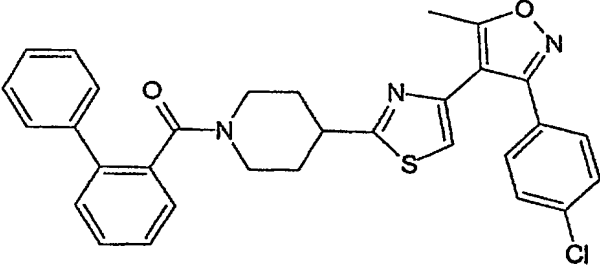
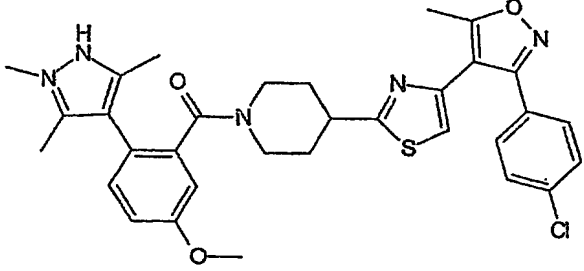
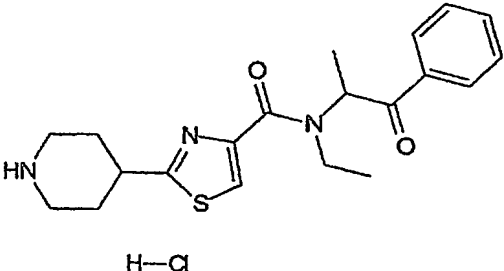
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1336		
1337		
1338		
1339		

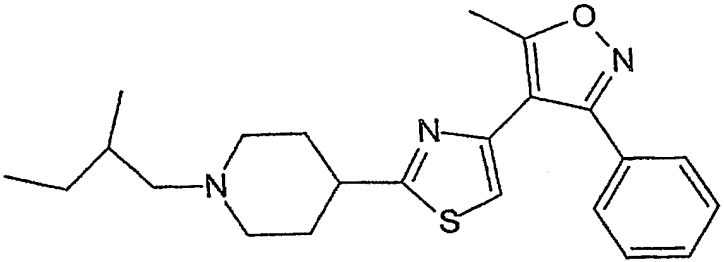
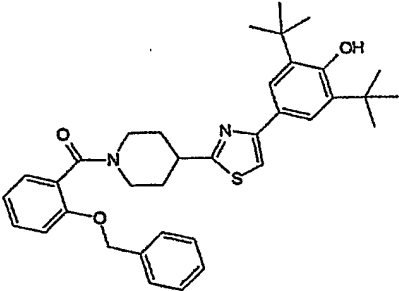
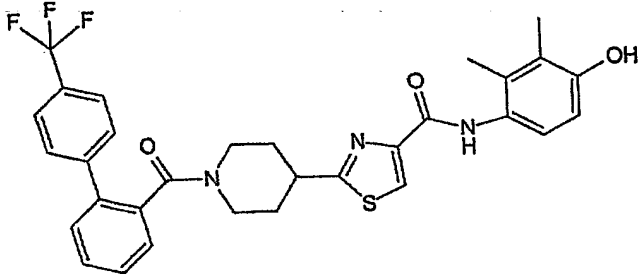
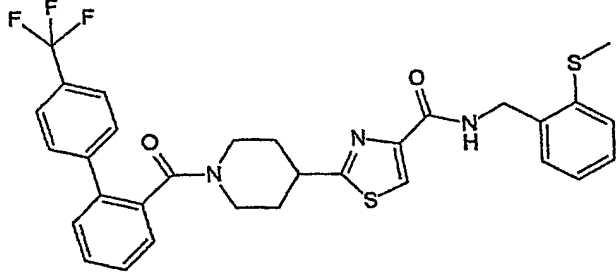


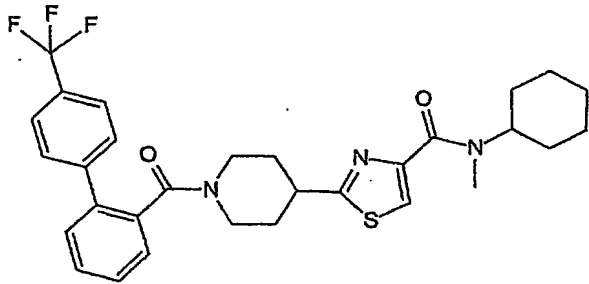
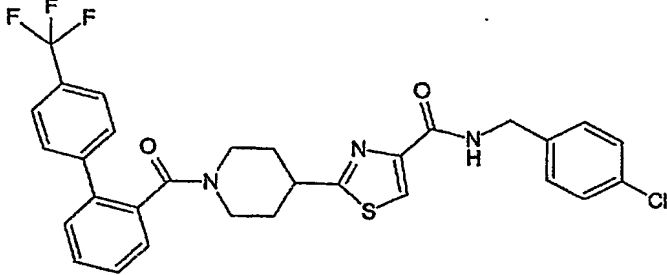
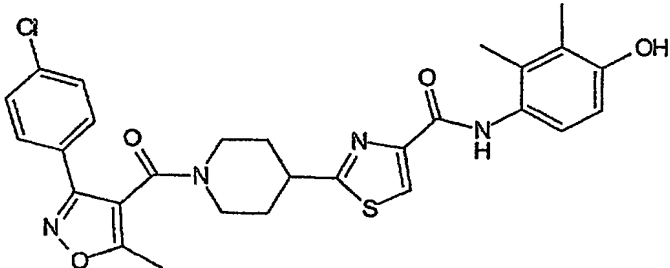
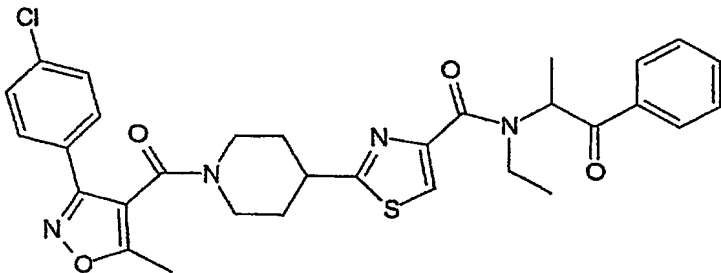
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1340		
1341		
1342		
1343		

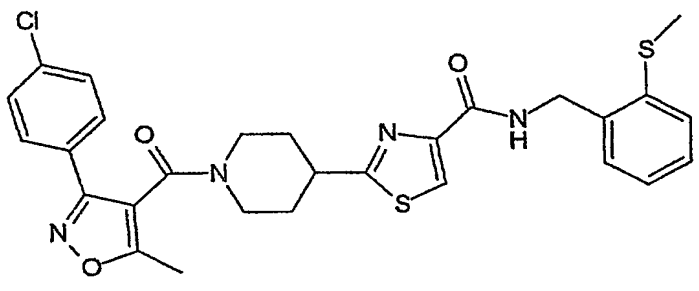
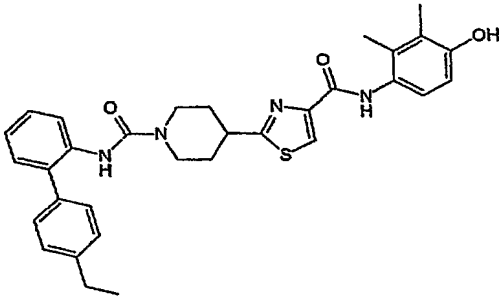
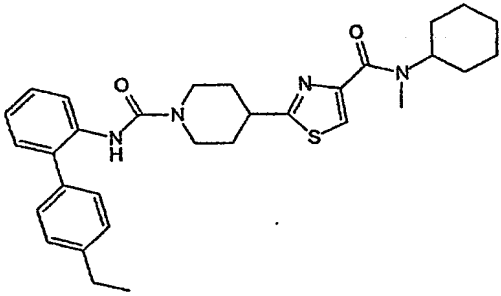
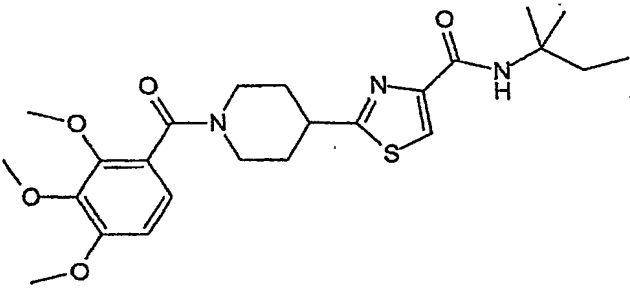
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1344		
1345		
1346		
1347		

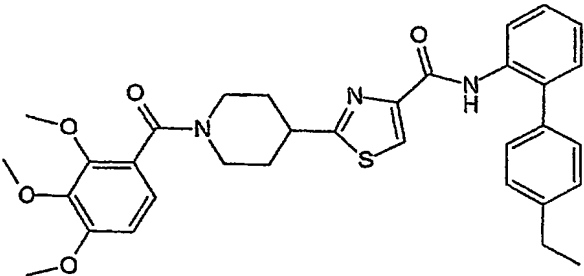
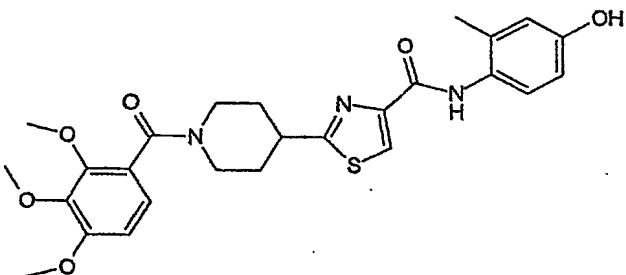
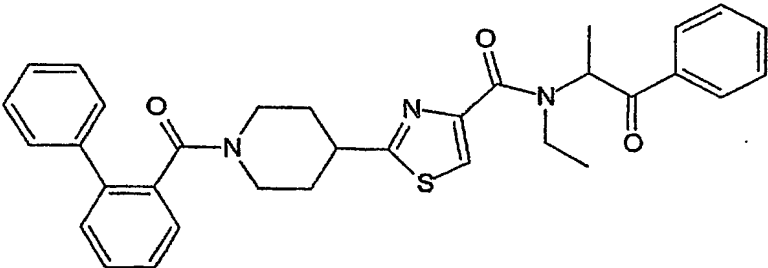
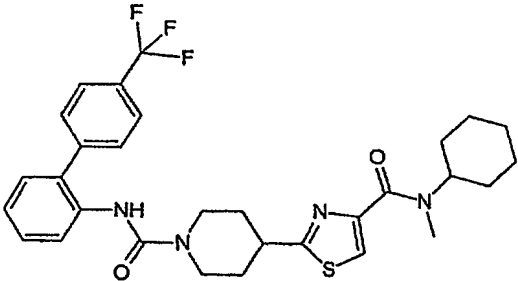


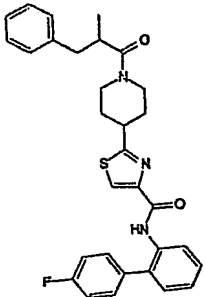
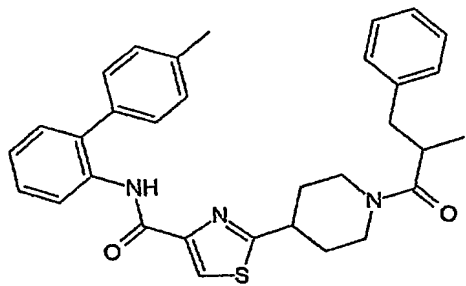
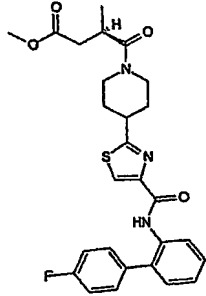
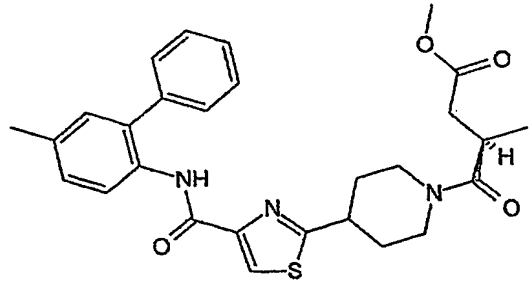
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1348		
1349		
1350		
1351	 H-Cl	

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1352		
1353		
1354		
1355		

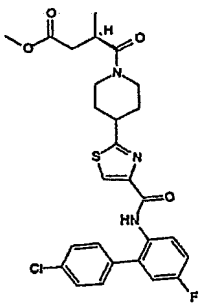
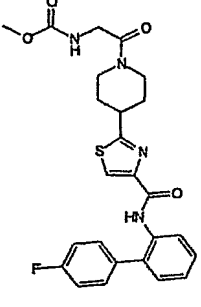
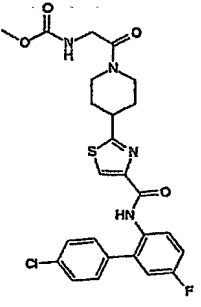
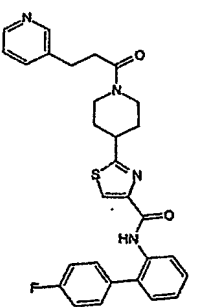
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1356	 <chem>CC1(C)CCCC1C(=O)c2sc(C3CCN(C3)C(=O)c4cc(ccc4C5=CC=CC=C5C5(F)(F)F)cc5)nc2</chem>	
1357	 <chem>Clc1ccc(cc1)CNc2c(C3CCN(C3)C(=O)c4cc(ccc4C5=CC=CC=C5C5(F)(F)F)cc5)sc2</chem>	
1358	 <chem>Cc1cc(O)ccc1NC(=O)c2sc(C3CCN(C3)C(=O)c4c5cc(Cl)ccc5n4O)nc2</chem>	
1359	 <chem>CC(C(=O)c1ccccc1)N(C)C(=O)c2sc(C3CCN(C3)C(=O)c4c5cc(Cl)ccc5n4O)nc2</chem>	

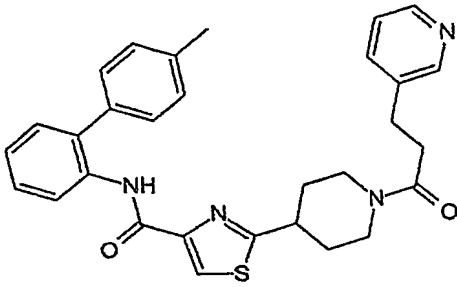
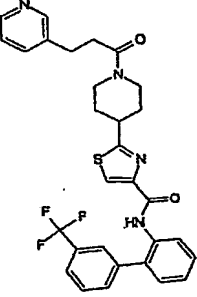
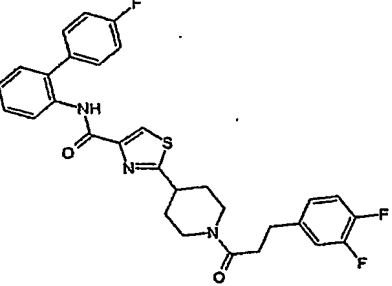
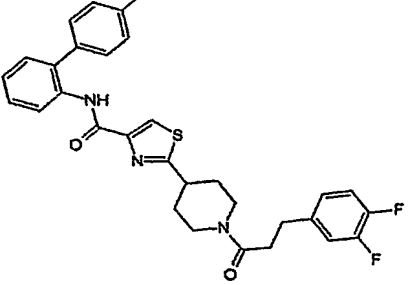
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1360		
1361		
1362		
1363		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1364		
1365		
1366		
1367		

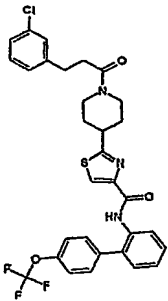
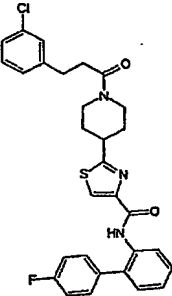
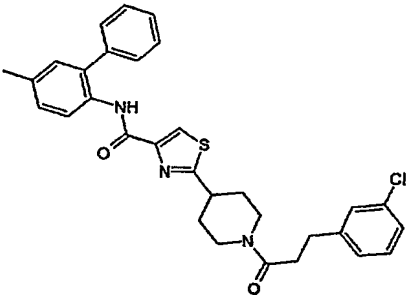
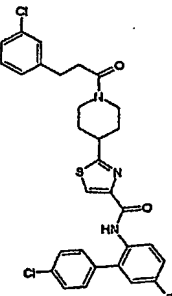
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1368		
1369		
1370		
1371		

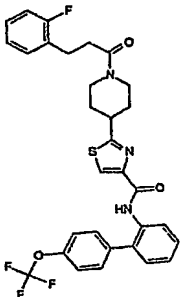
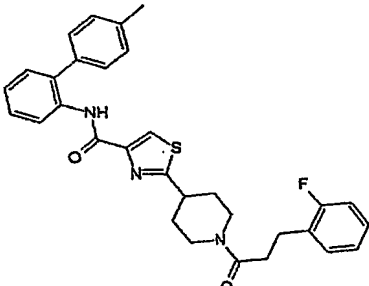
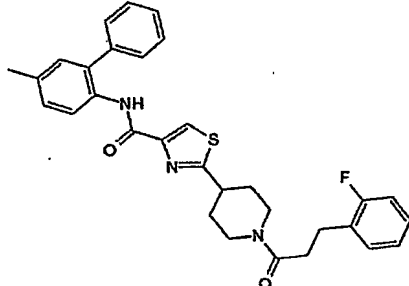
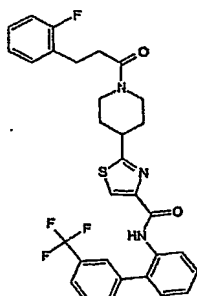


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1372		
1373		
1374		
1375		

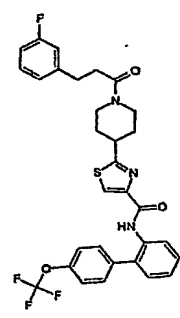
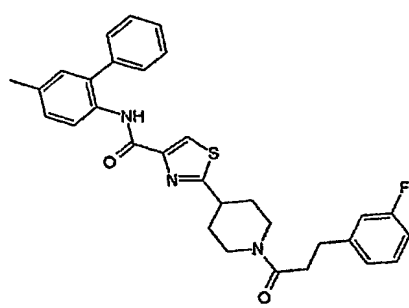
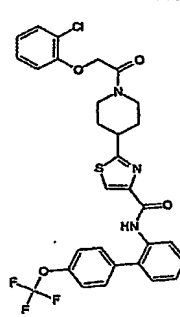
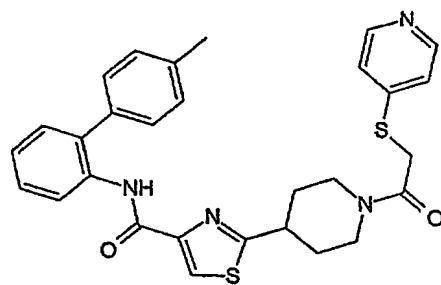
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1376		
1377		
1378		
1379		

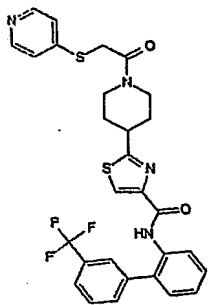
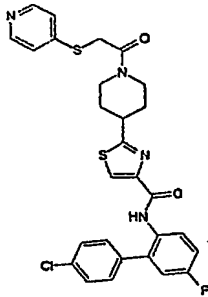
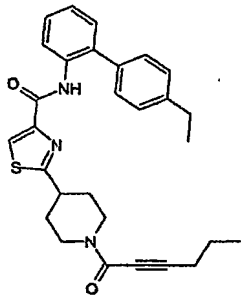
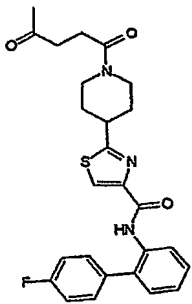


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1380		
1381		
1382		
1383		

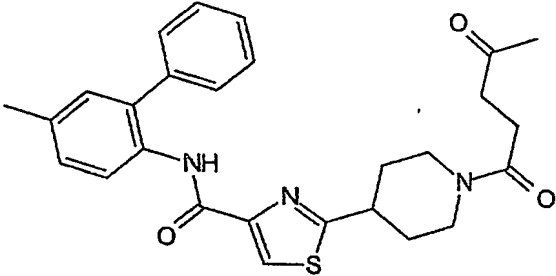
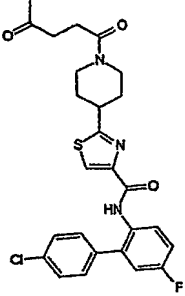
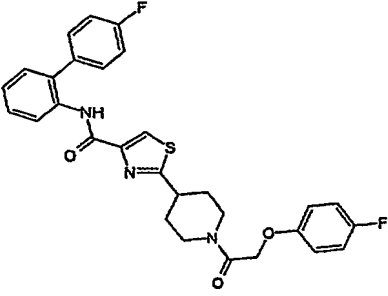
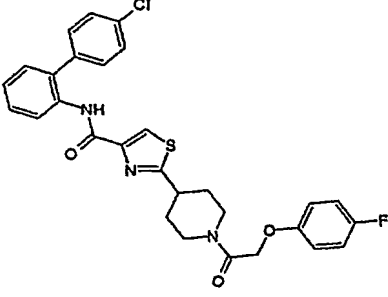
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1384		
1385		
1386		
1387		

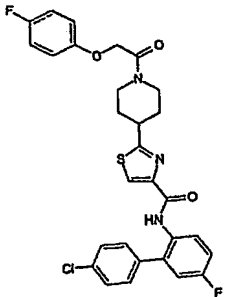
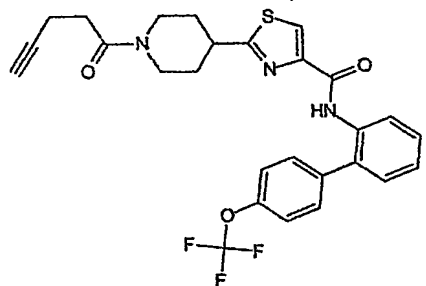
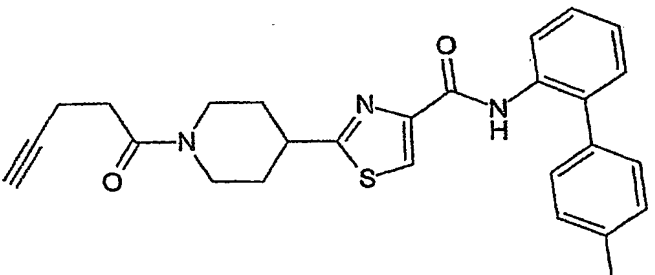
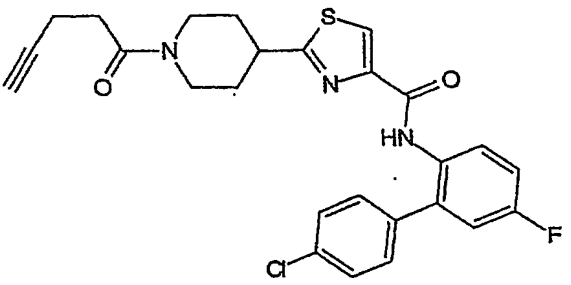


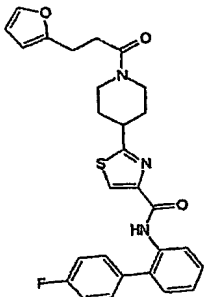
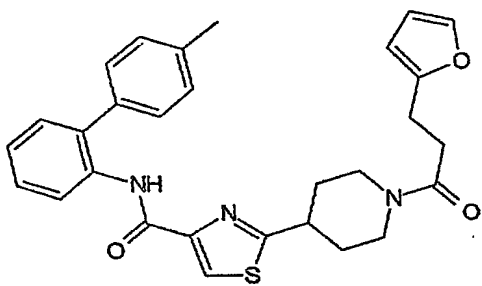
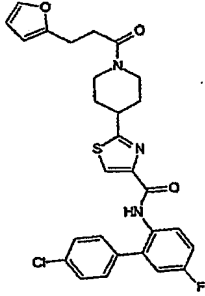
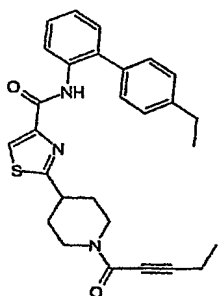
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1388		
1389		
1390		
1391		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1392		
1393		
1394		
1395		

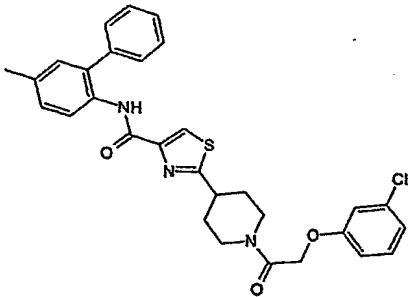
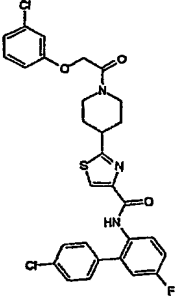
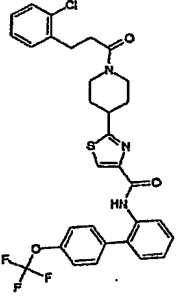
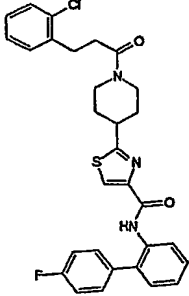


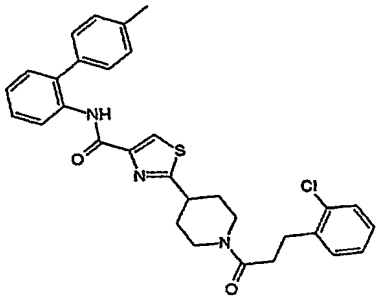
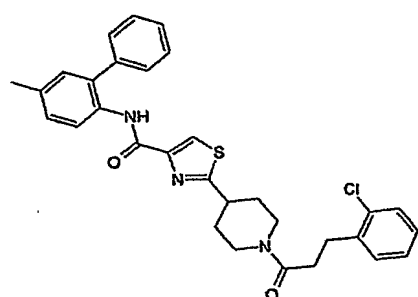
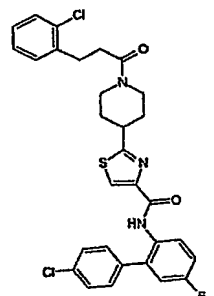
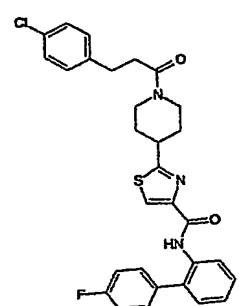
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1396		
1397		
1398		
1399		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1400		
1401		
1402		
1403		

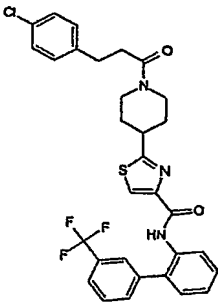
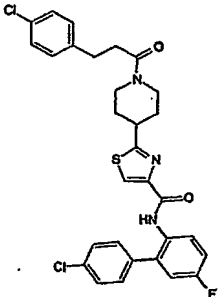
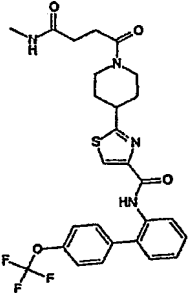
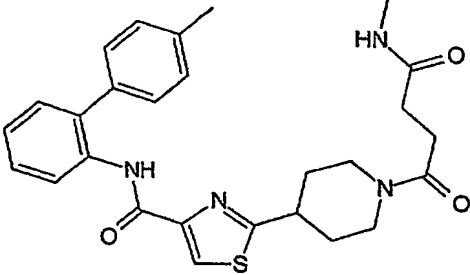
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1408		
1409		
1410		
1411		

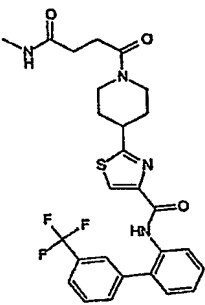
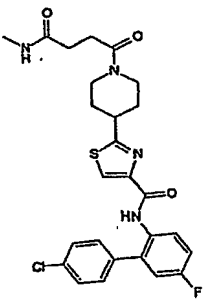
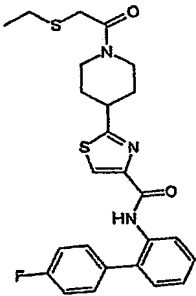
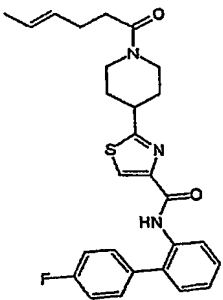


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1412		
1413		
1414		
1415		

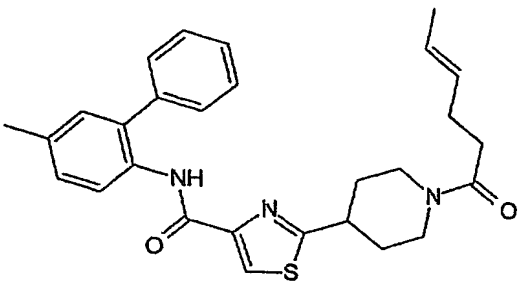
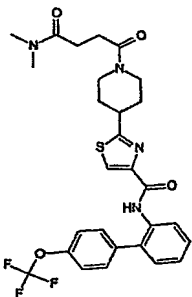
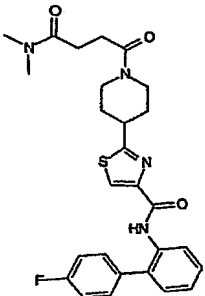
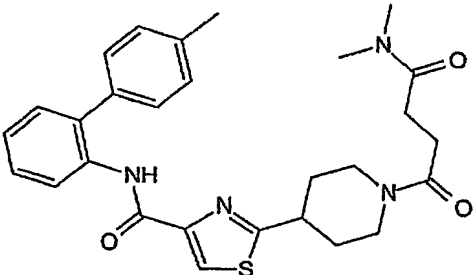
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1416		
1417		
1418		
1419		

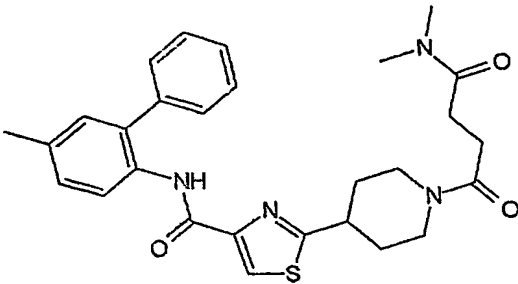
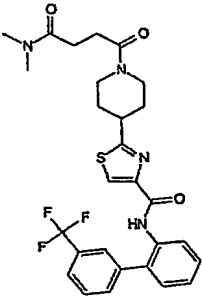
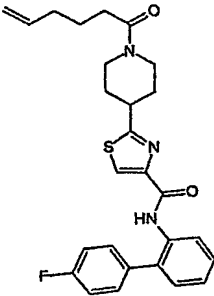
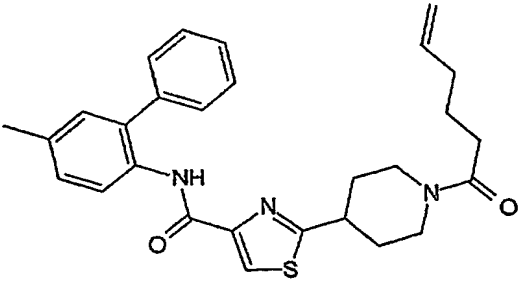


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1420		
1421		
1422		
1423		

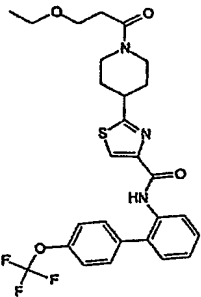
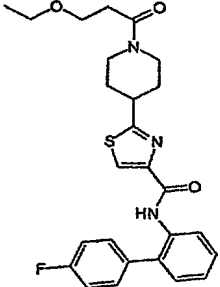
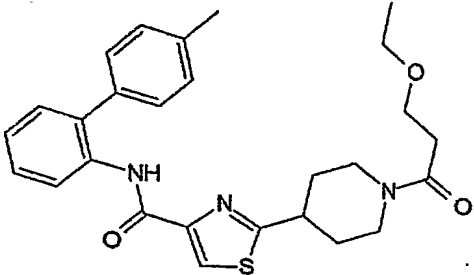
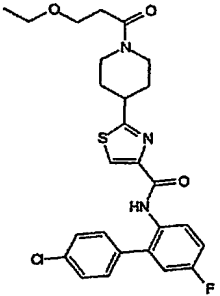
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1424		
1425		
1426		
1427		

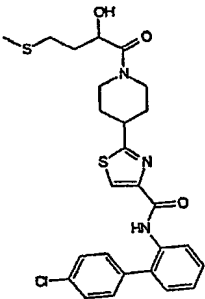
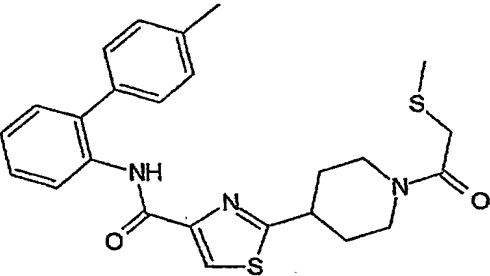
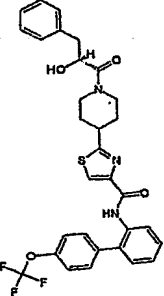
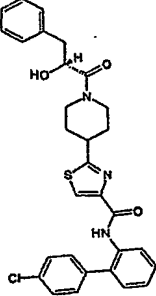


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1428		
1429		
1430		
1431		

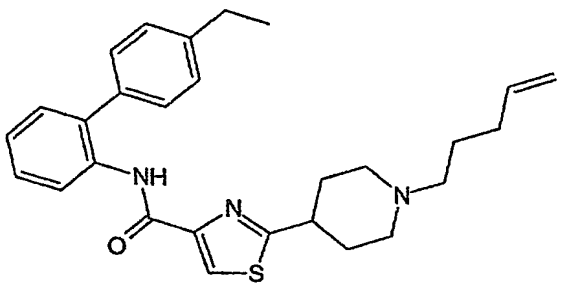
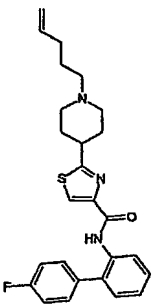
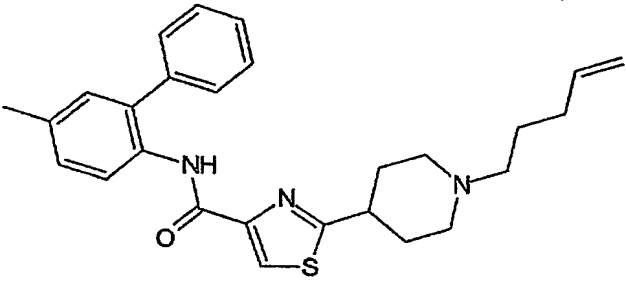
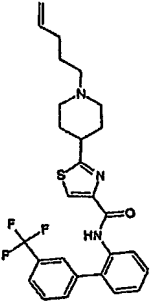
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1432		
1433		
1434		
1435		

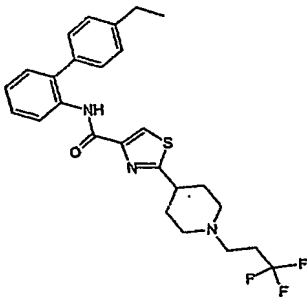
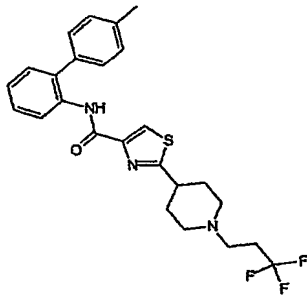
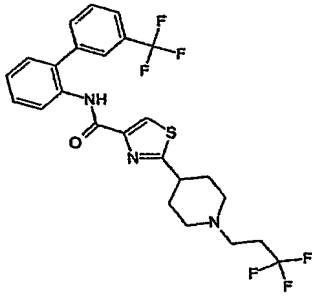
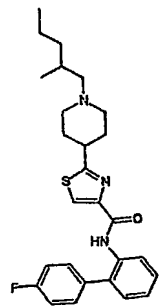


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1436		
1437		
1438		
1439		

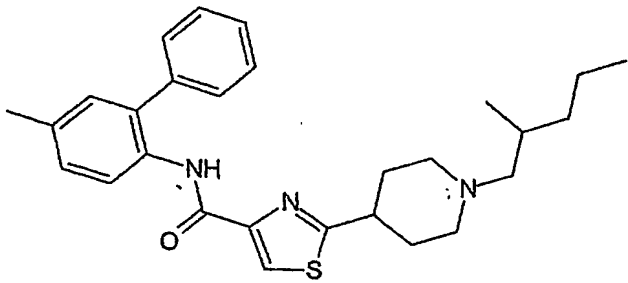
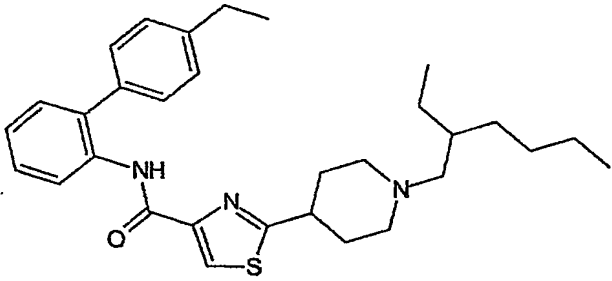
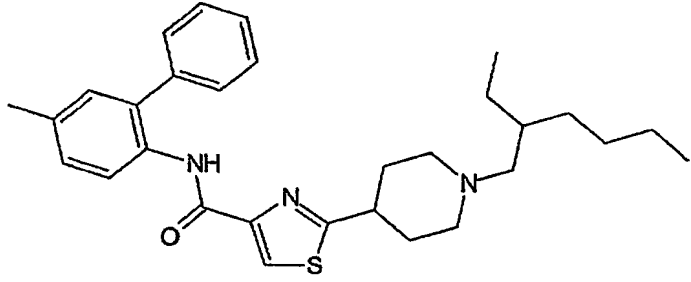
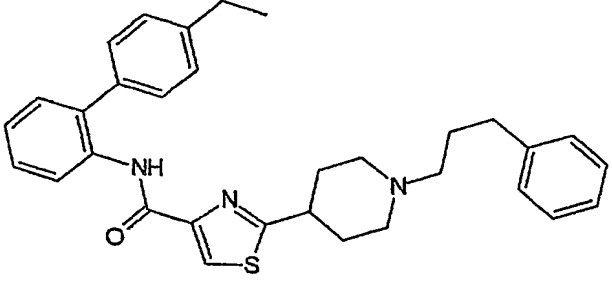
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1440		
1441		
1442		
1443		

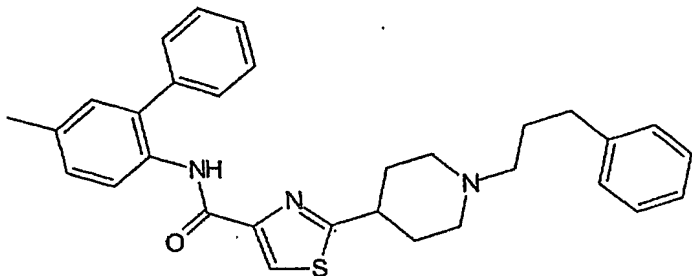
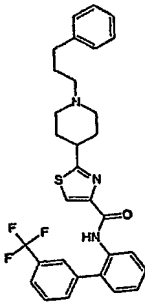
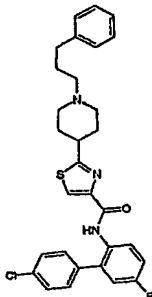
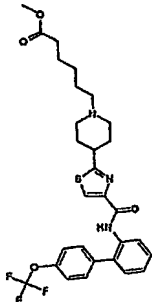


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1444		
1445		
1446		
1447		

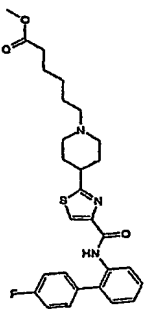
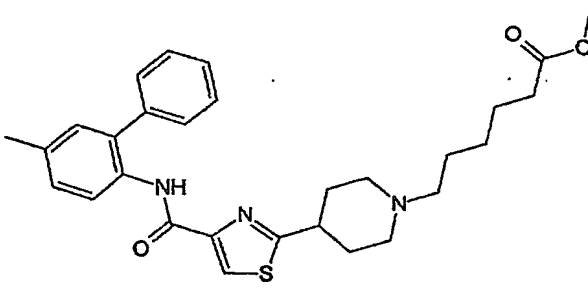
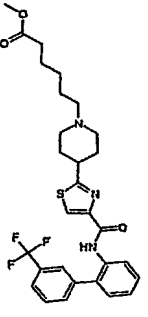
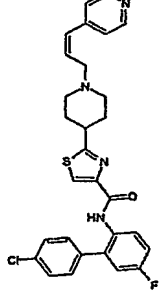
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1448		
1449		
1450		
1451		

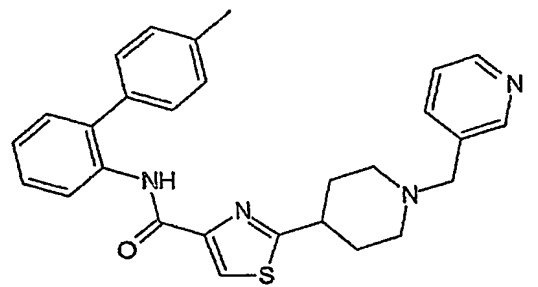
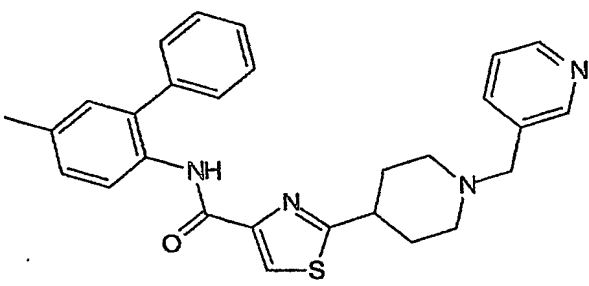
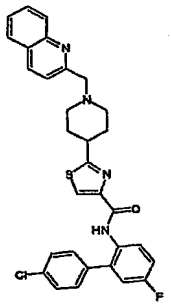
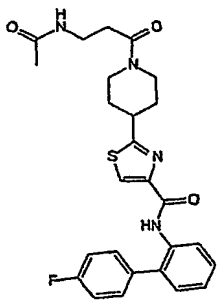


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1452		
1453		
1454		
1455		

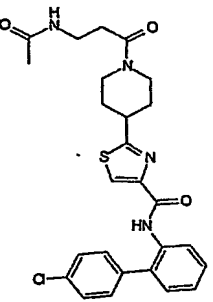
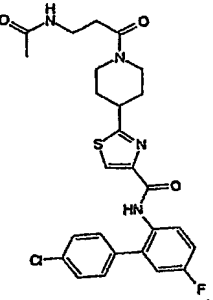
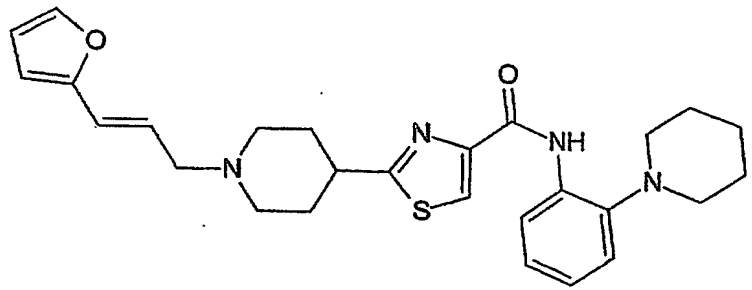
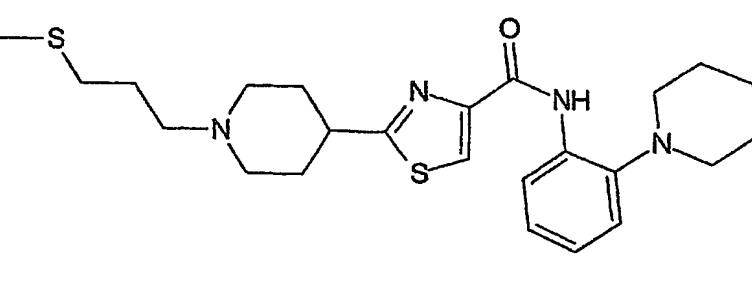
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1456		
1457		
1458		
1459		

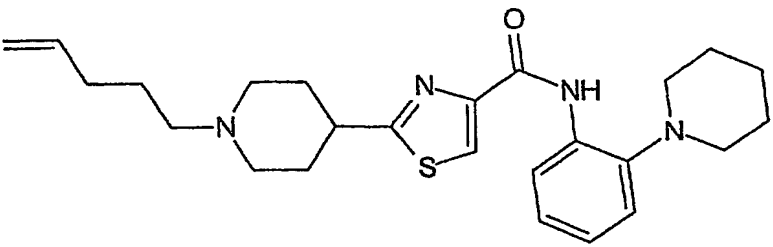
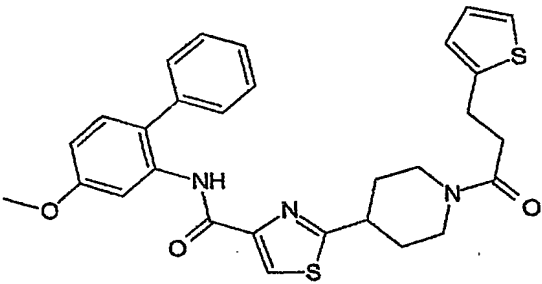
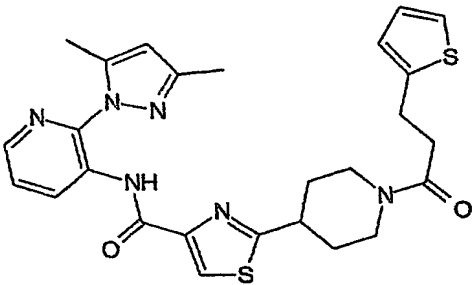
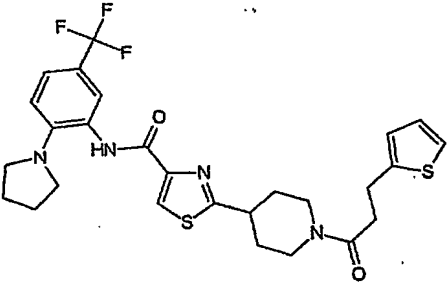


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1460		
1461		
1462		
1463		

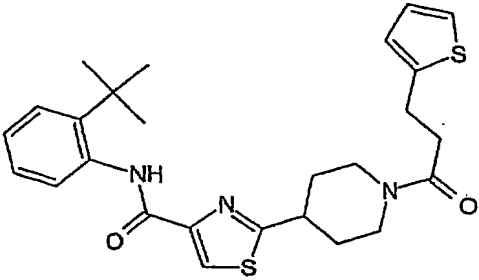
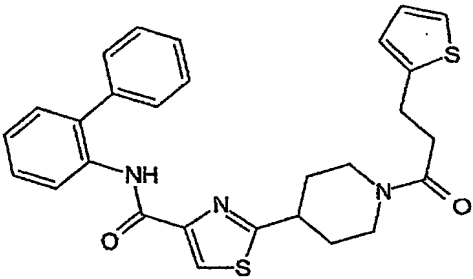
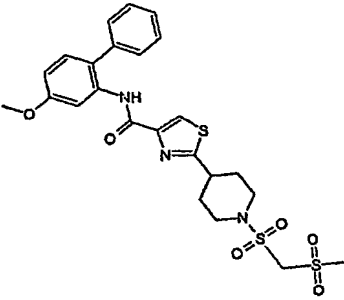
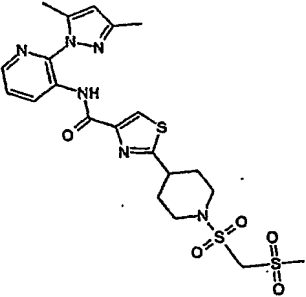
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1464		
1465		
1466		
1467		

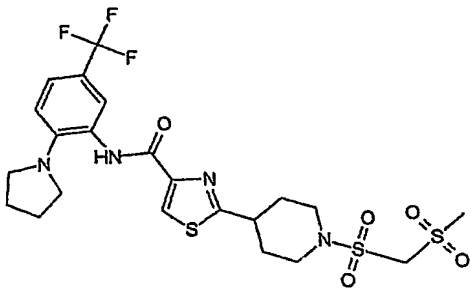
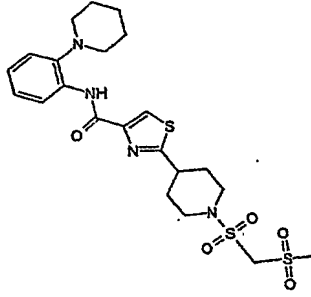
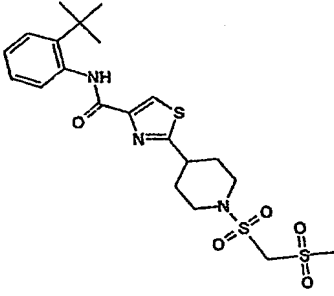
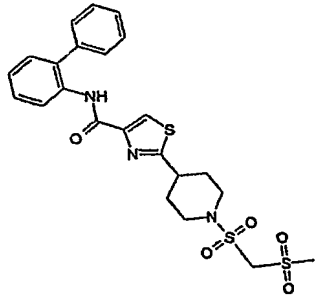


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1468		
1469		
1470		
1471		

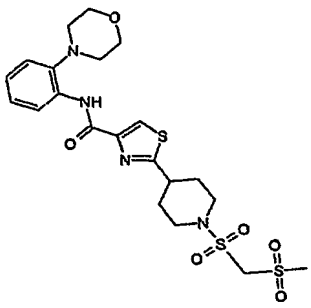
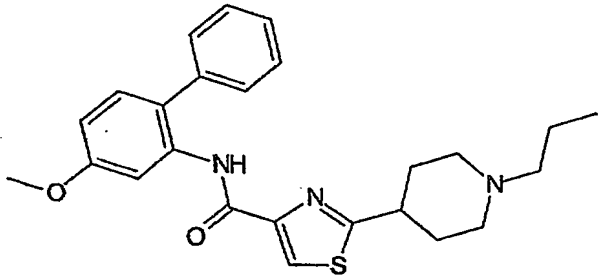
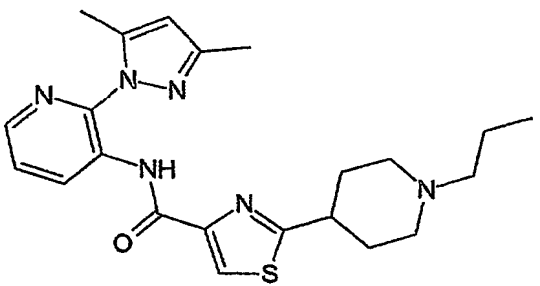
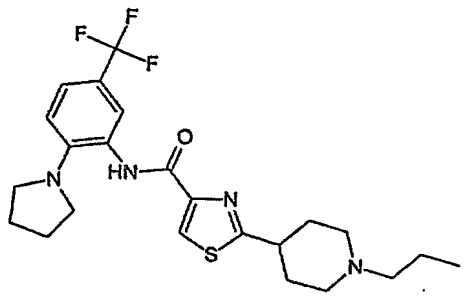
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1472		
1473		
1474		
1475		

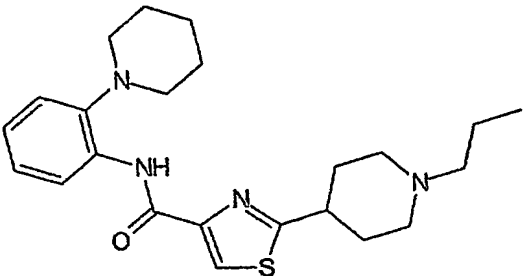
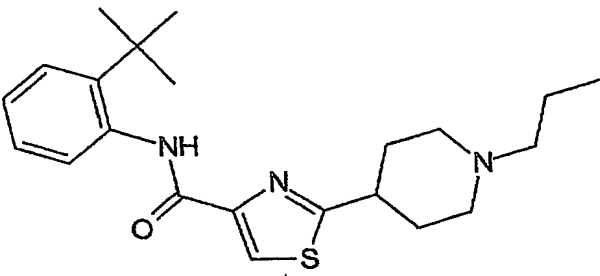
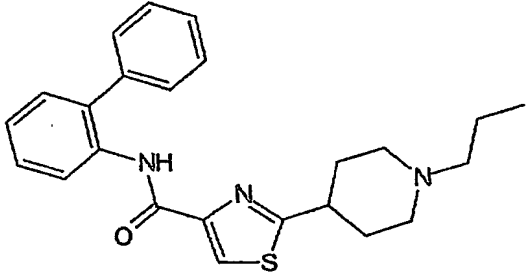
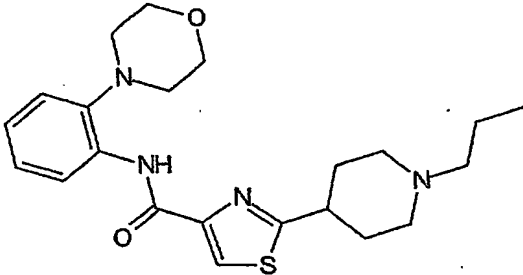


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1476		
1477		
1478		
1479		

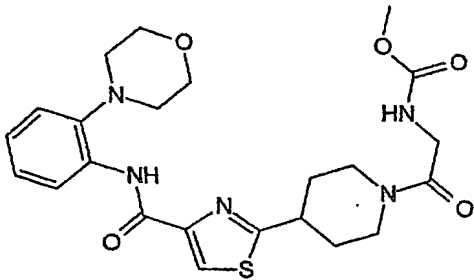
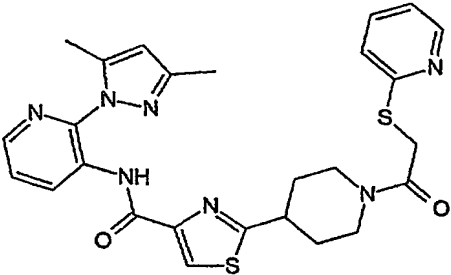
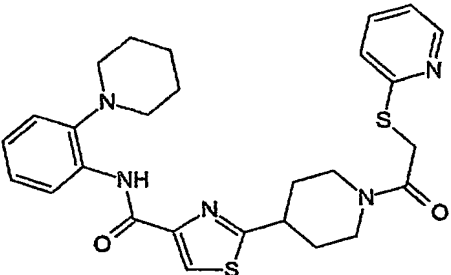
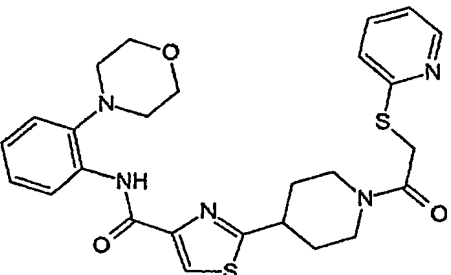
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1480		
1481		
1482		
1483		

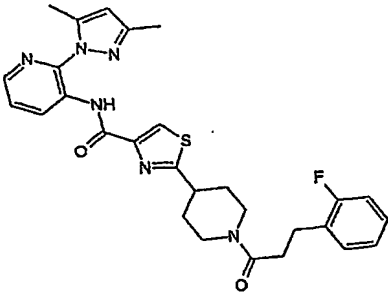
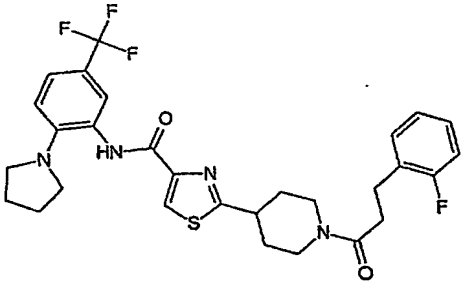
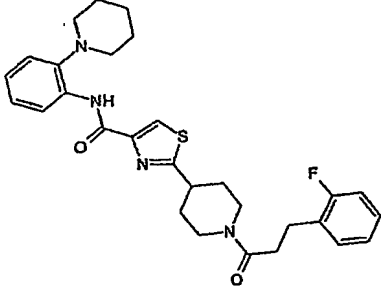
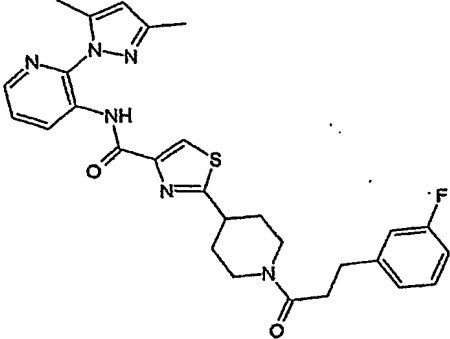


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1484		
1485		
1486		
1487		

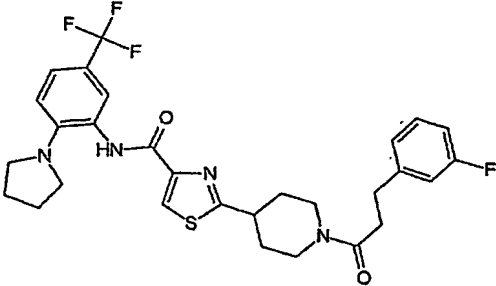
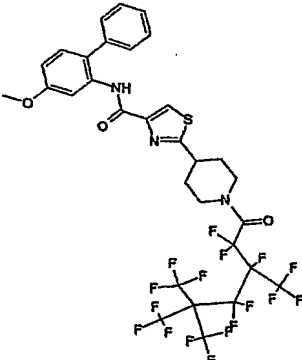
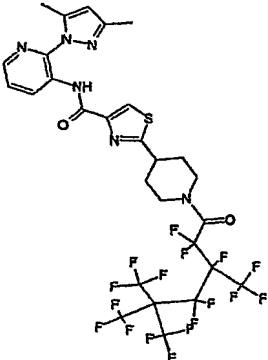
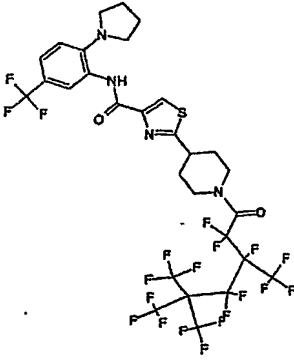
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1488		
1489		
1490		
1491		

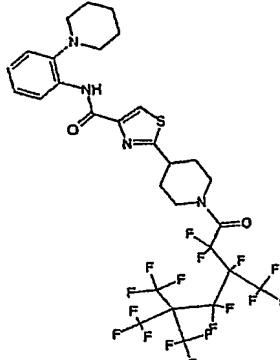
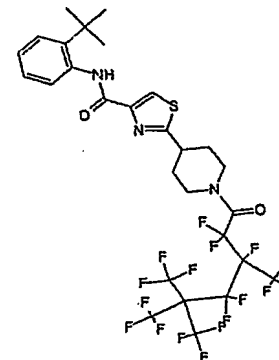
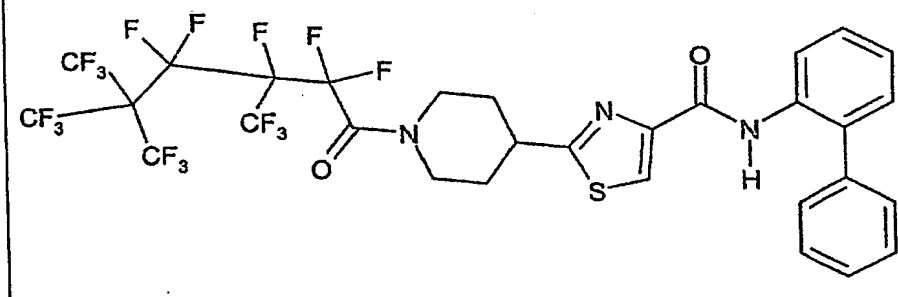
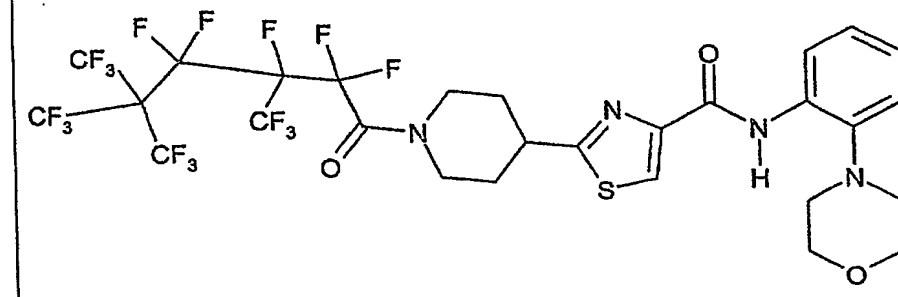


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1492		
1493		
1494		
1495		

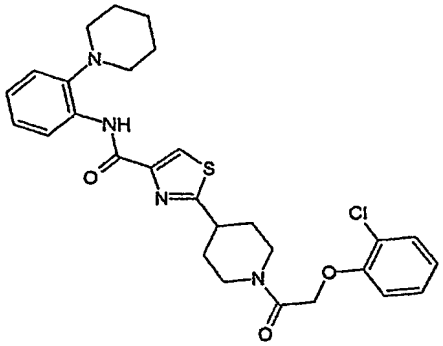
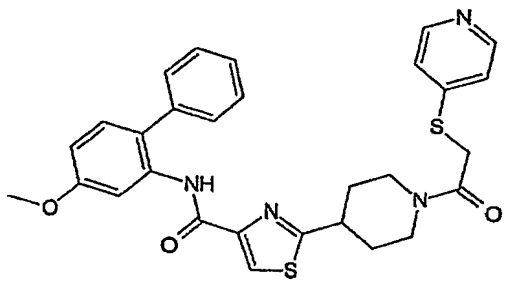
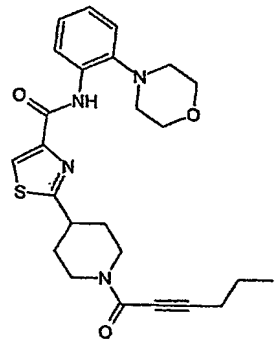
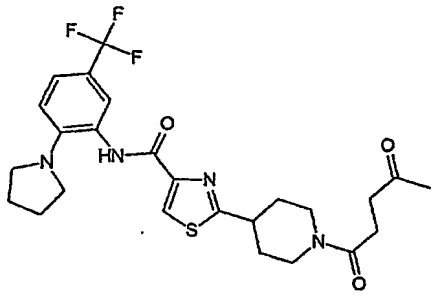
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1496		
1497		
1498		
1499		

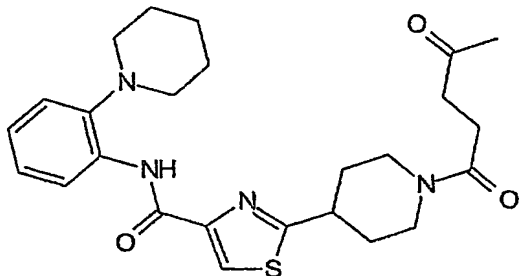
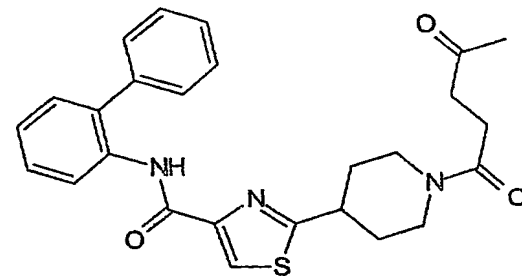
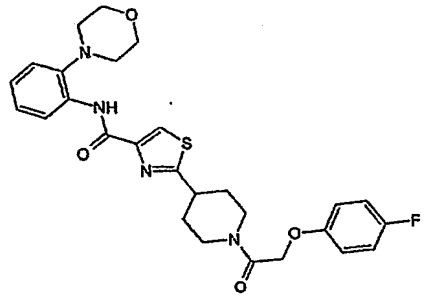
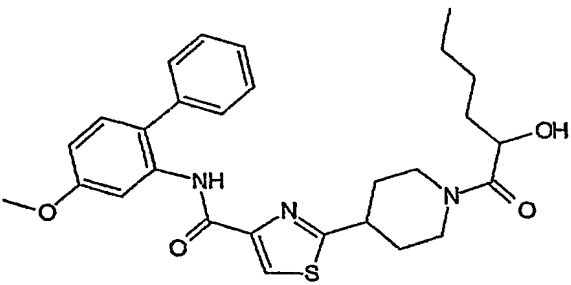


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1500		
1501		
1502		
1503		

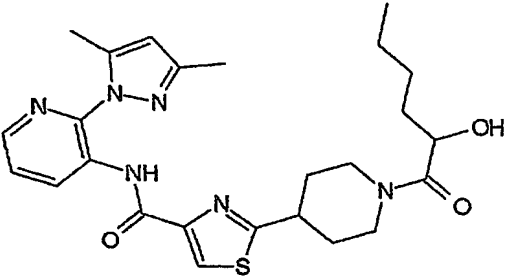
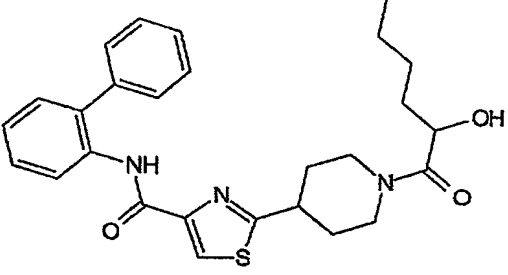
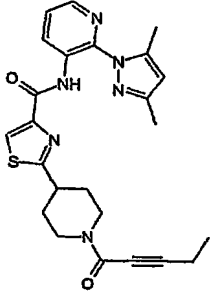
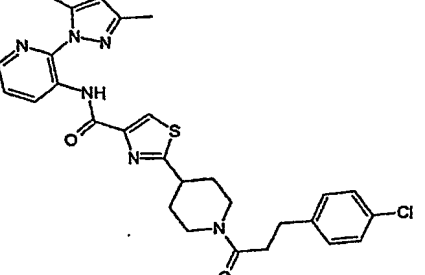
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1504		
1505		
1506		
1507		

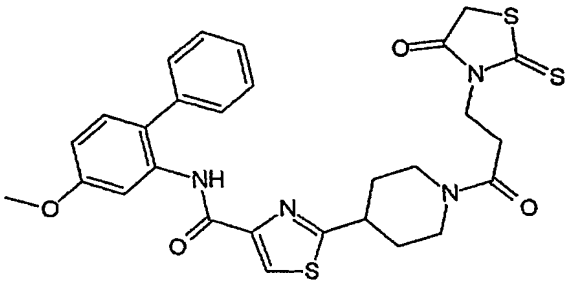
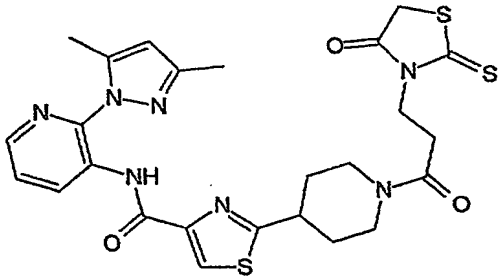
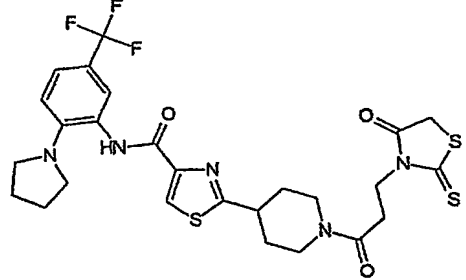
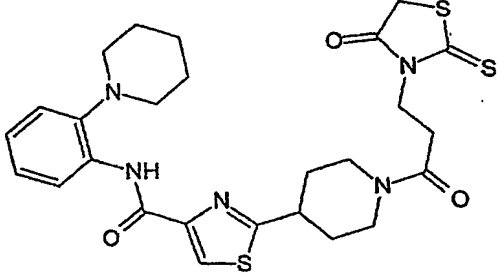


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1508		
1509		
1510		
1511		

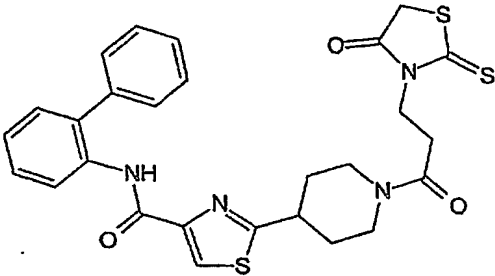
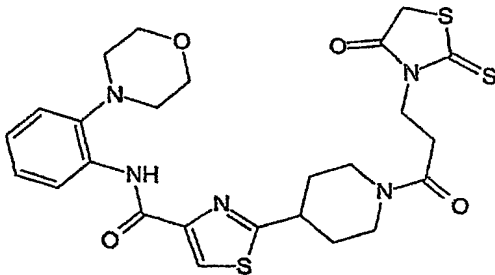
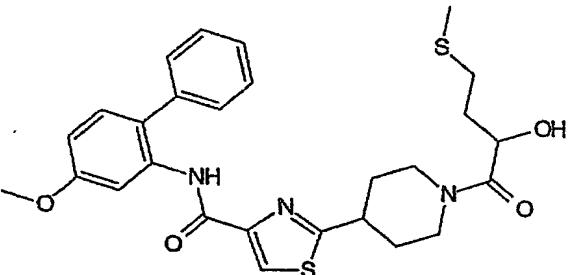
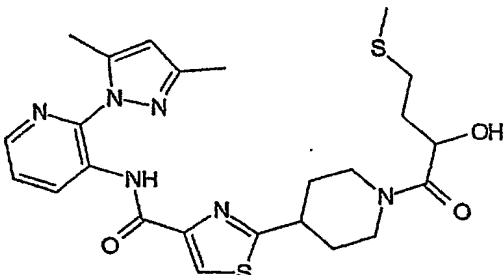
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1512		
1513		
1514		
1515		

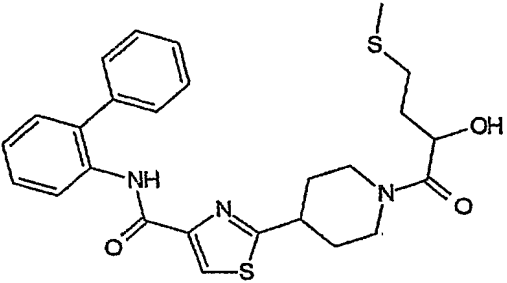
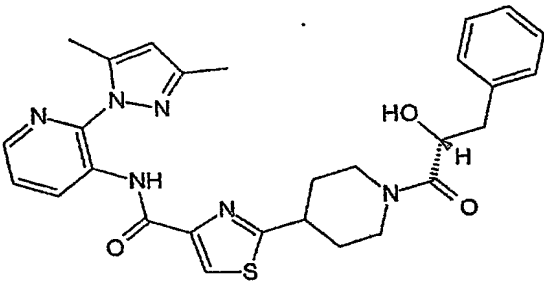
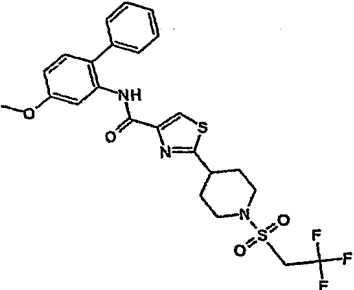
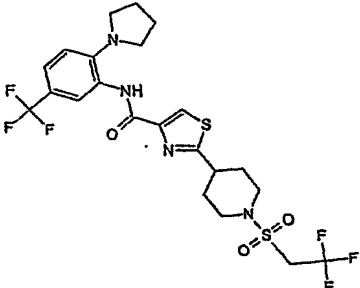


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1516		
1517		
1518		
1519		

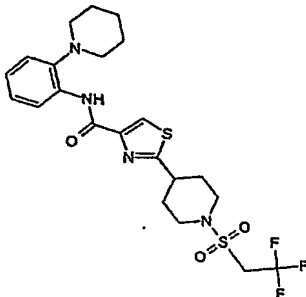
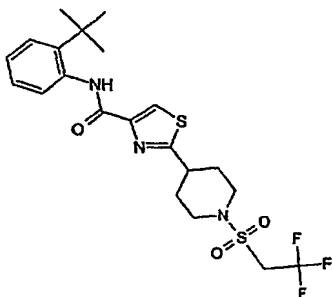
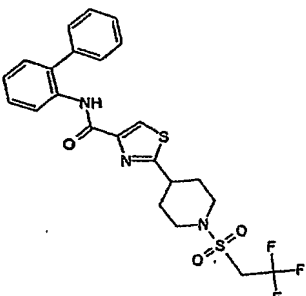
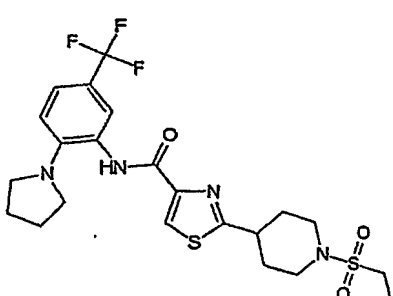
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1520		
1521		
1522		
1523		

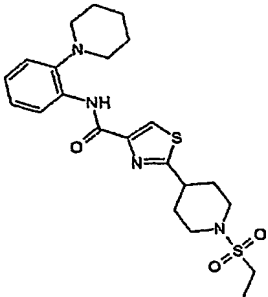
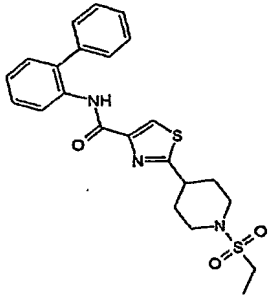
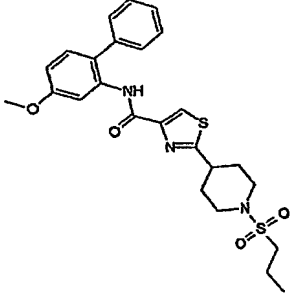
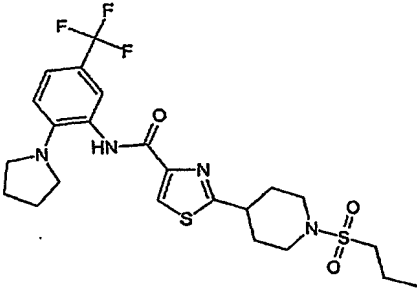


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1524		
1525		
1526		
1527		

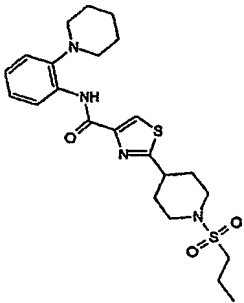
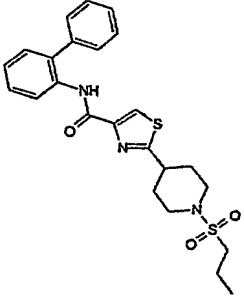
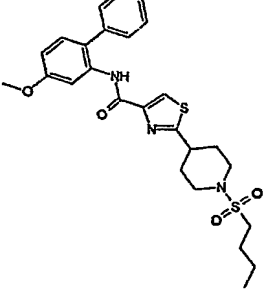
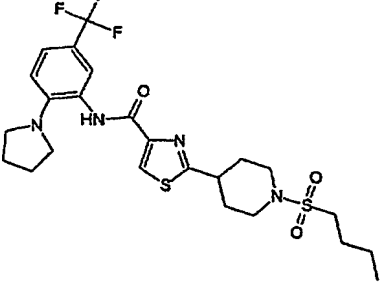
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1528		
1529		
1530		
1531		

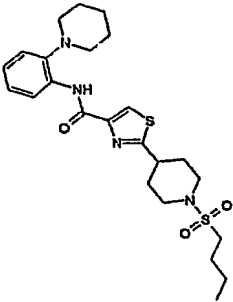
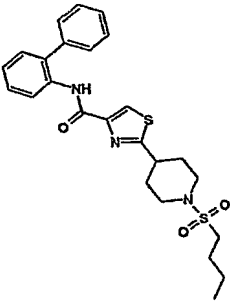
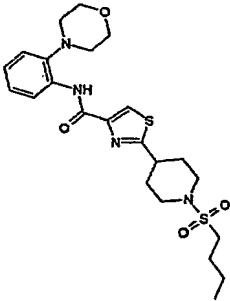
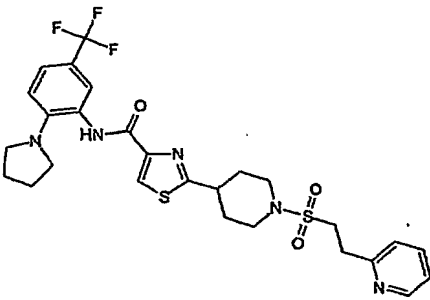


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1532		
1533		
1534		
1535		

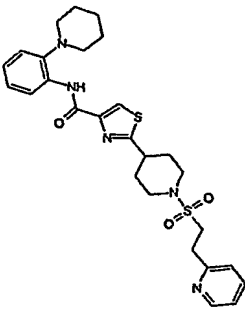
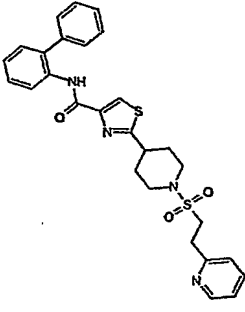
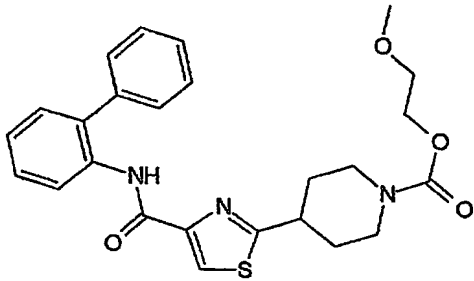
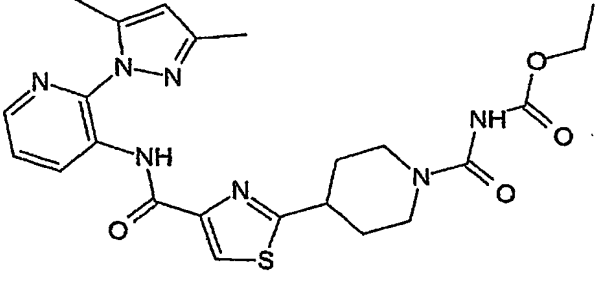
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1536		
1537		
1538		
1539		

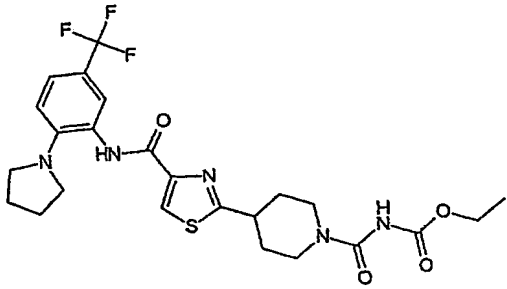
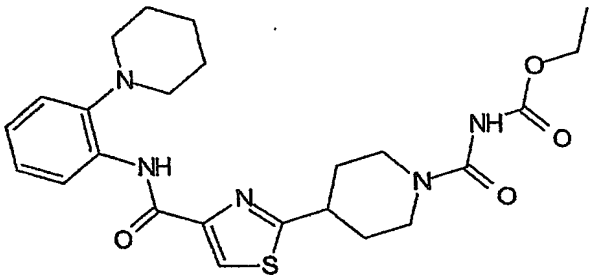
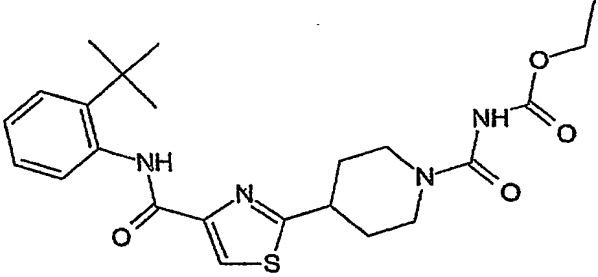
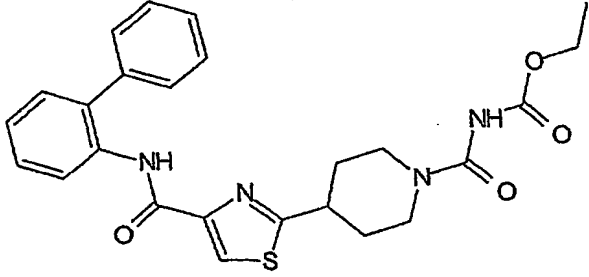


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1540		
1541		
1542		
1543		

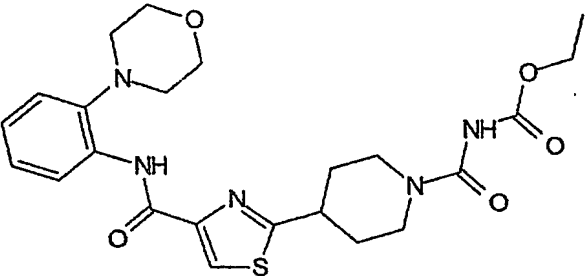
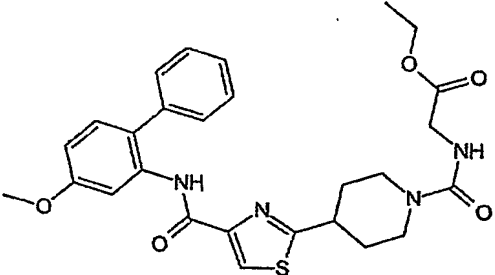
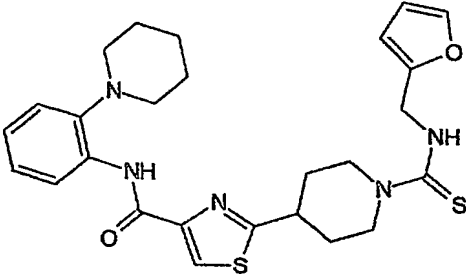
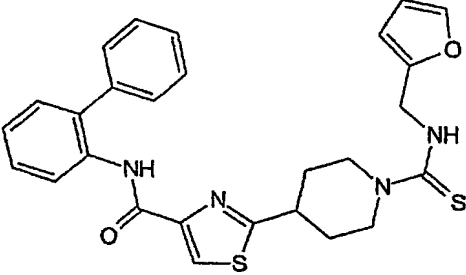
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1544		
1545		
1546		
1547		

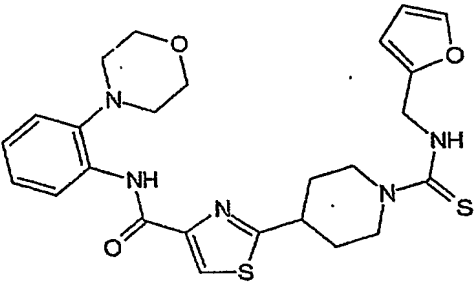
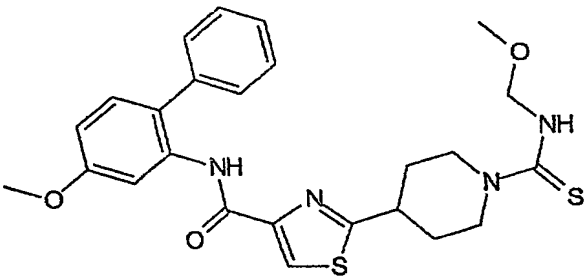
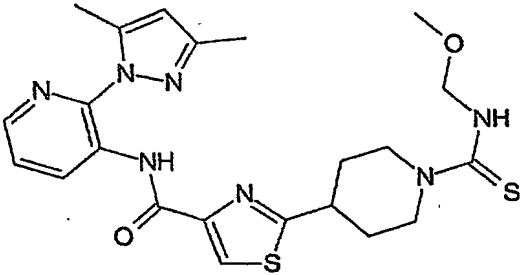
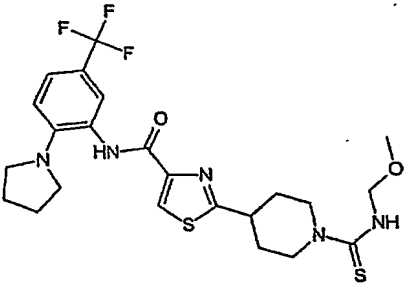


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1548		
1549		
1550		
1551		

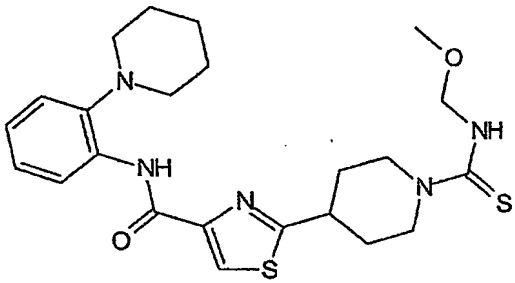
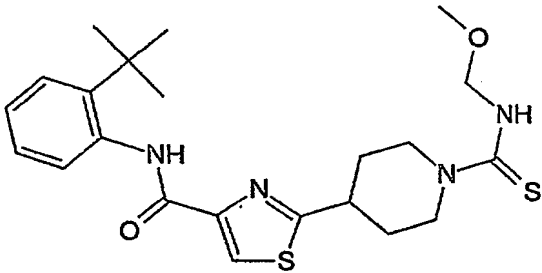
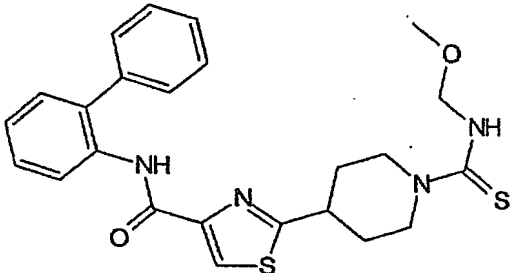
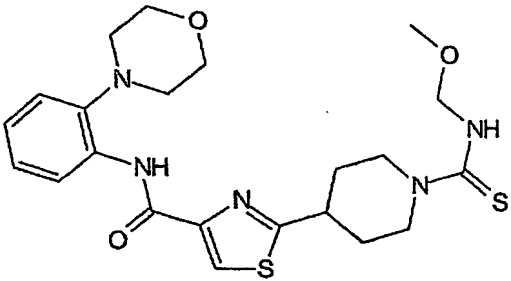
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1552		
1553		
1554		
1555		

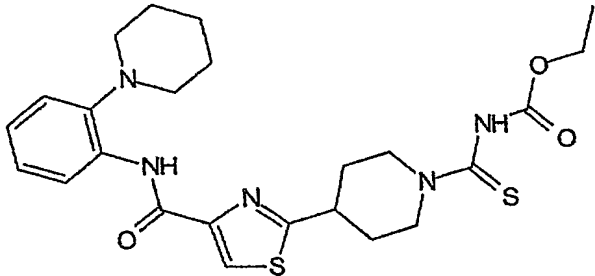
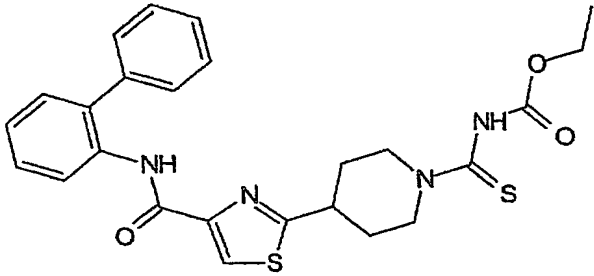
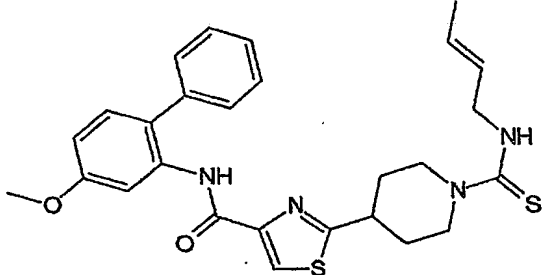
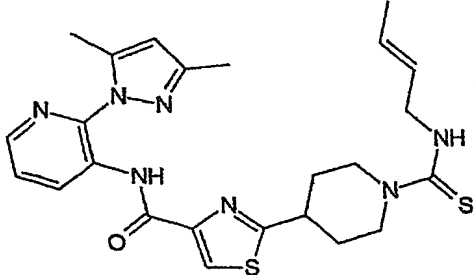


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1556		
1557		
1558		
1559		

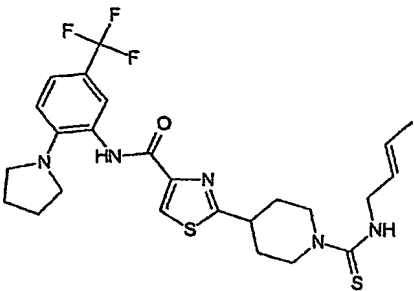
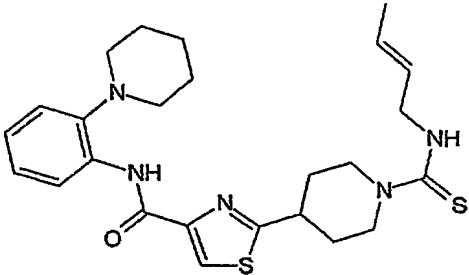
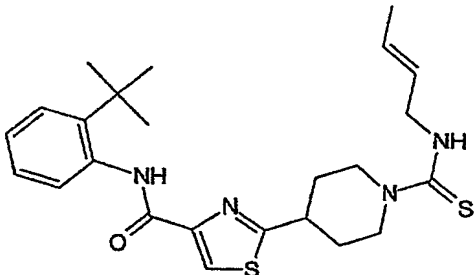
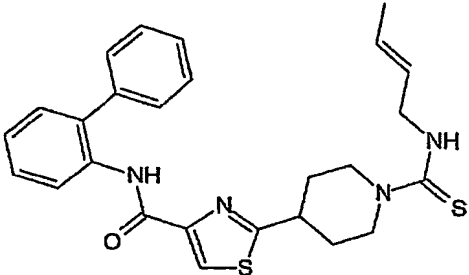
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1560		
1561		
1562		
1563		

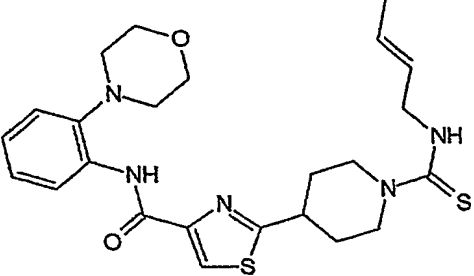
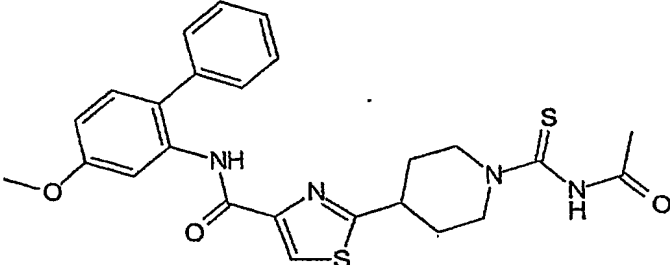
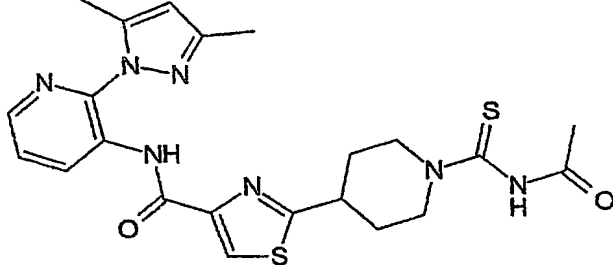
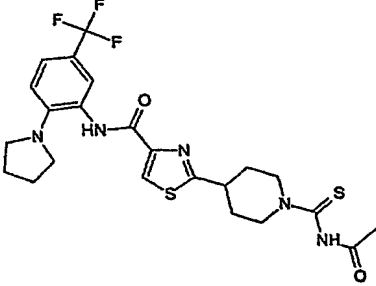


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1564		
1565		
1566		
1567		

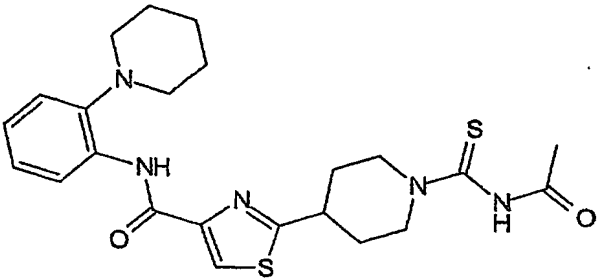
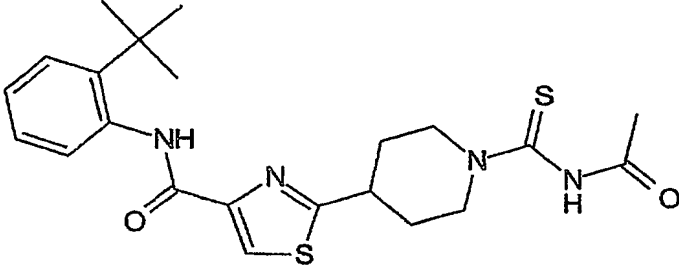
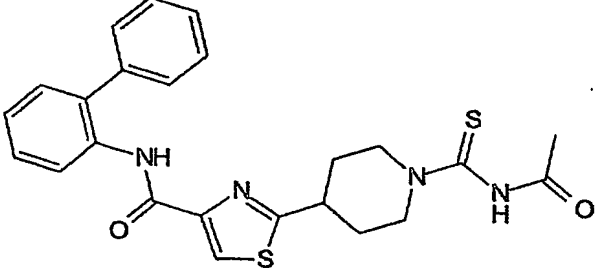
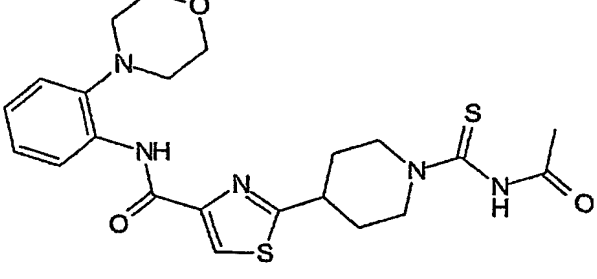
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1568		
1569		
1570		
1571		

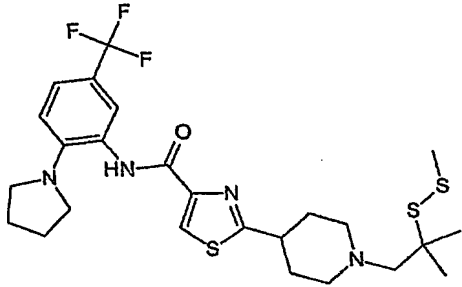
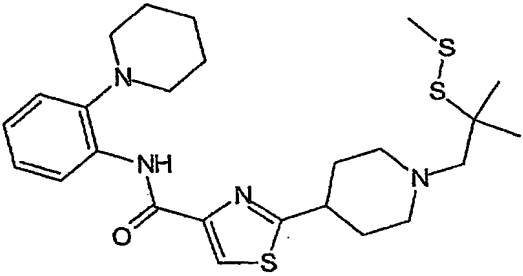
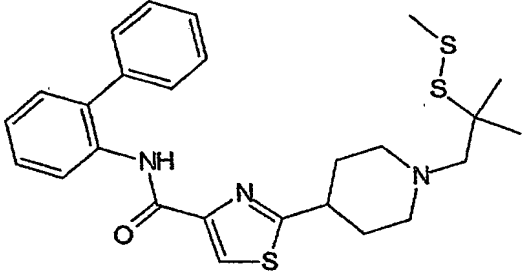
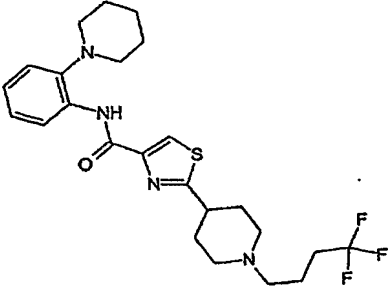


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1572		
1573		
1574		
1575		

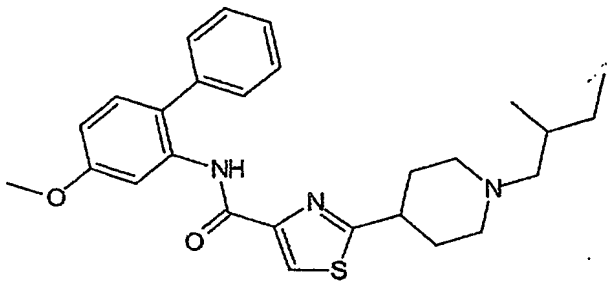
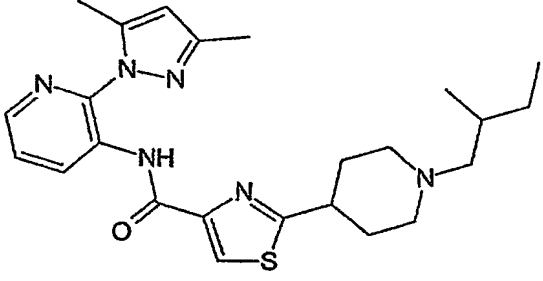
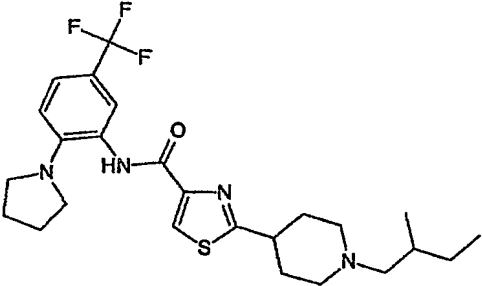
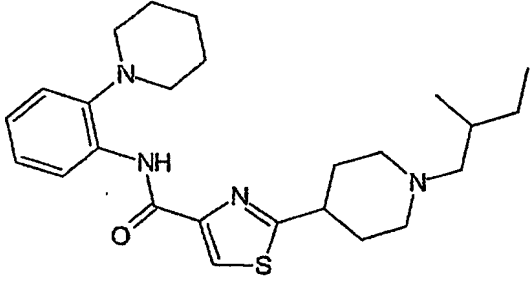
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1576		
1577		
1578		
1579		

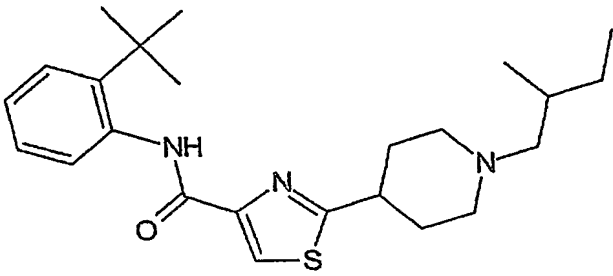
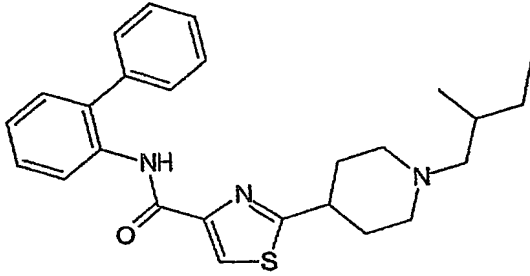
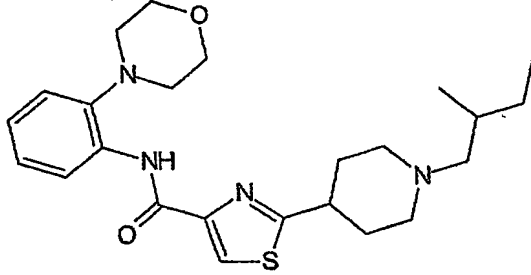
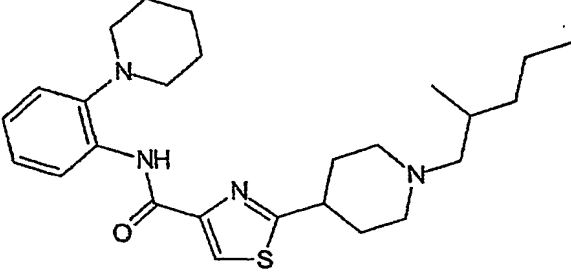


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1580	 <chem>CC(=O)NS(=O)N1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCCCC4)c2</chem>	
1581	 <chem>CC(=O)NS(=O)N1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3C(C)(C)C)c2</chem>	
1582	 <chem>CC(=O)NS(=O)N1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4)c2</chem>	
1583	 <chem>CC(=O)NS(=O)N1CCN(CC1)c2sc(C(=O)Nc3ccccc3N4CCOCC4)c2</chem>	

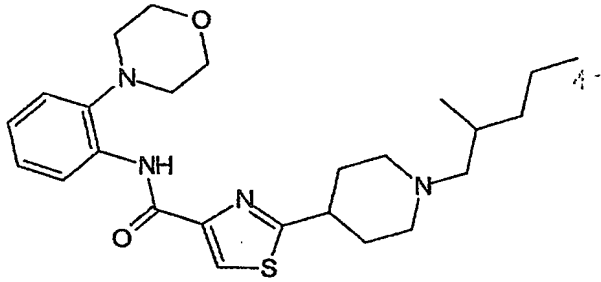
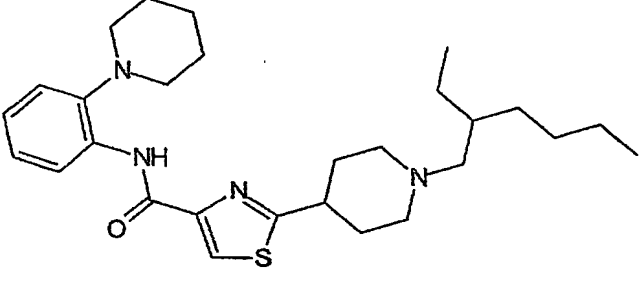
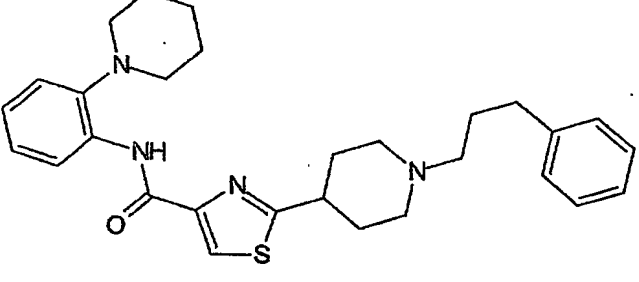
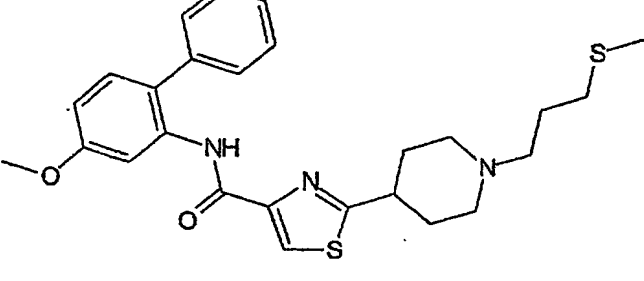
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1584		
1585		
1586		
1587		

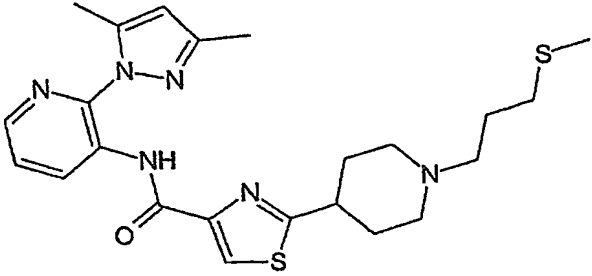
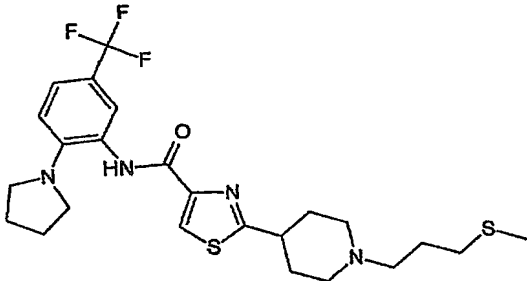
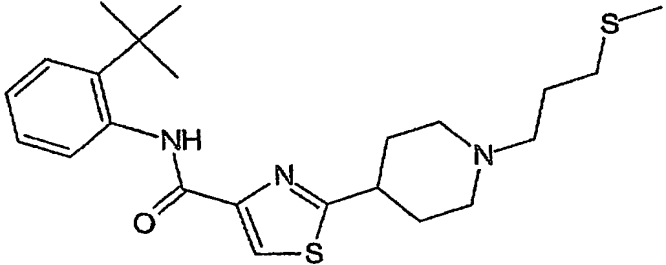
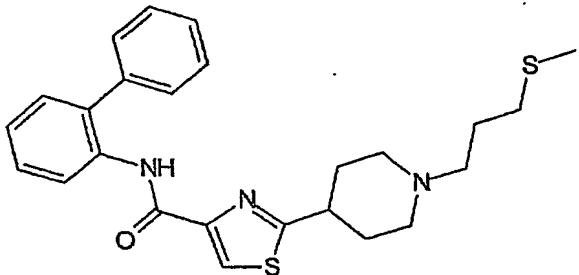


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1588		
1589		
1590		
1591		

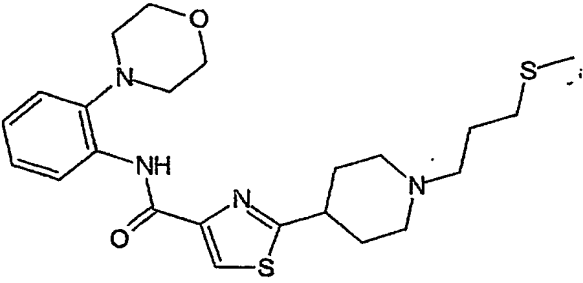
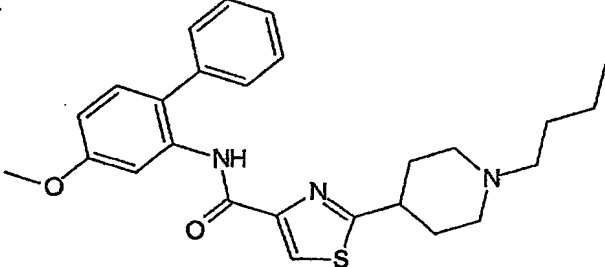
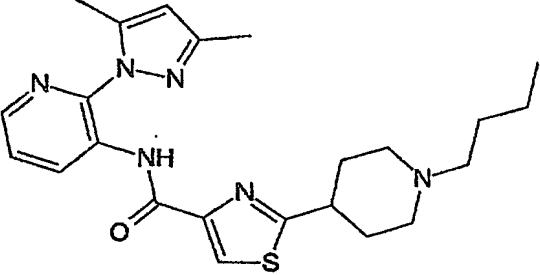
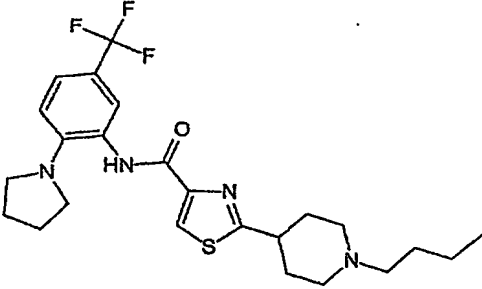
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1592		
1593		
1594		
1595		

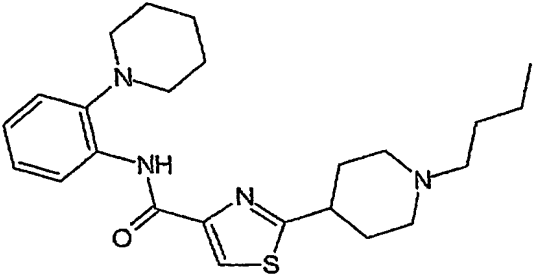
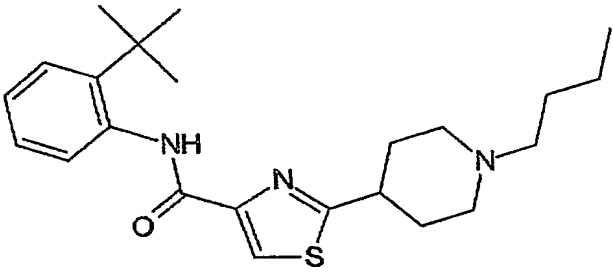
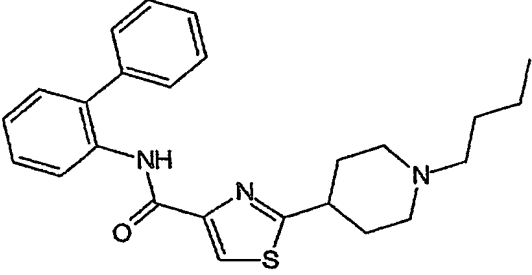
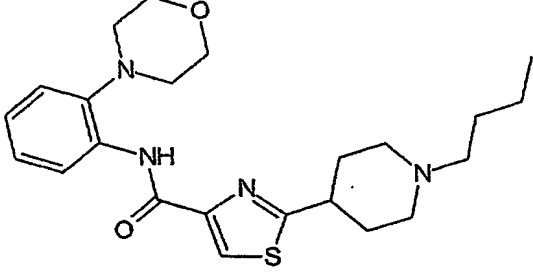


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1596		
1597		
1598		
1599		

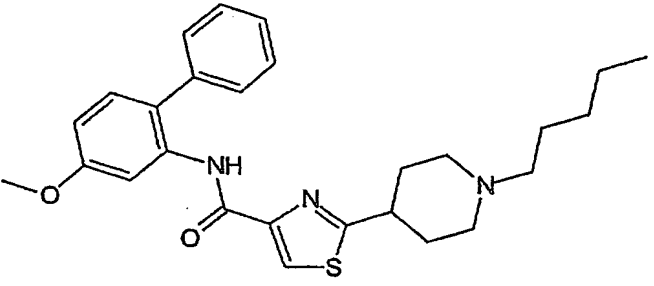
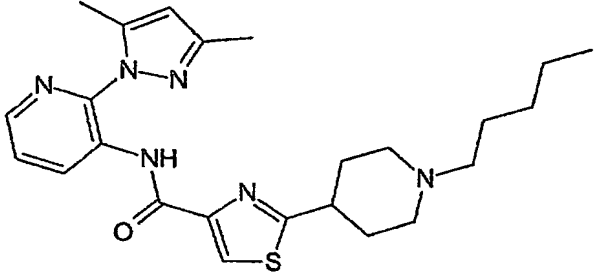
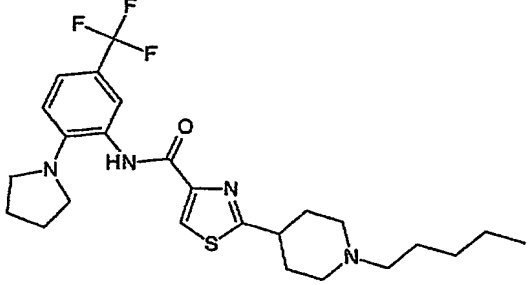
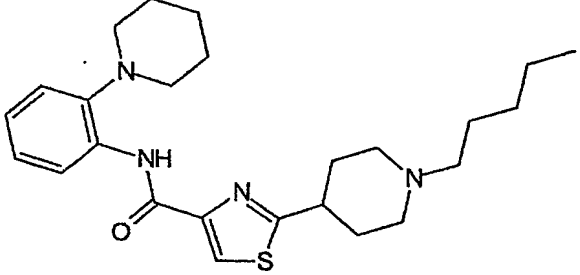
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1600		
1601		
1602		
1603		

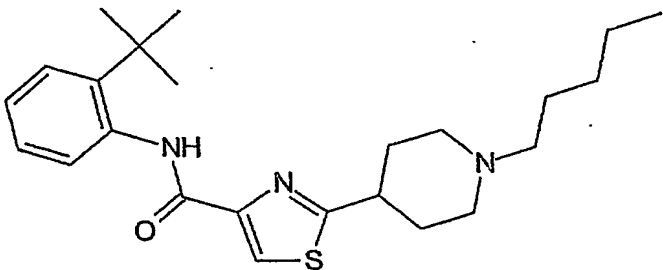
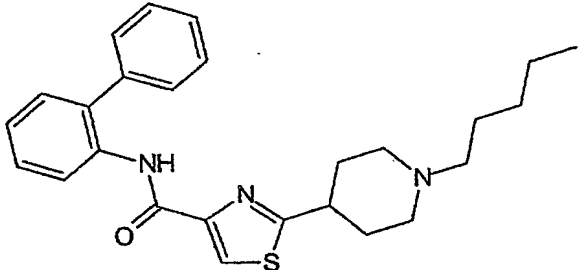
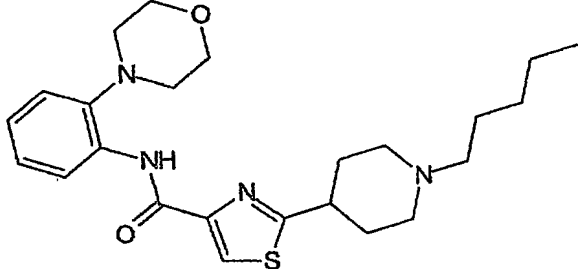
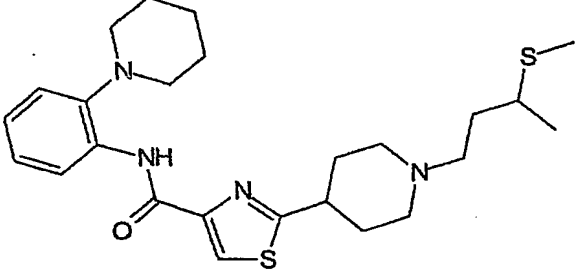


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1604		
1605		
1606		
1607		

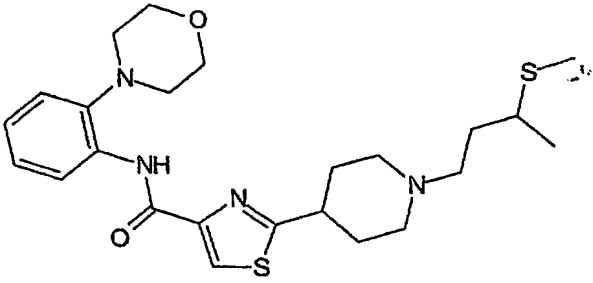
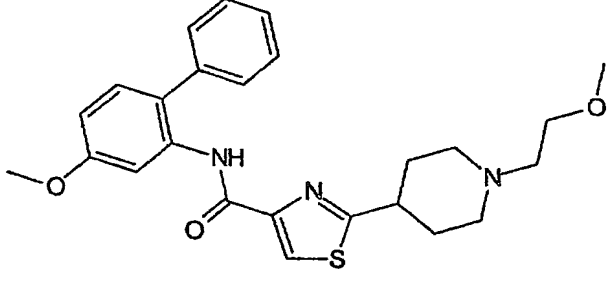
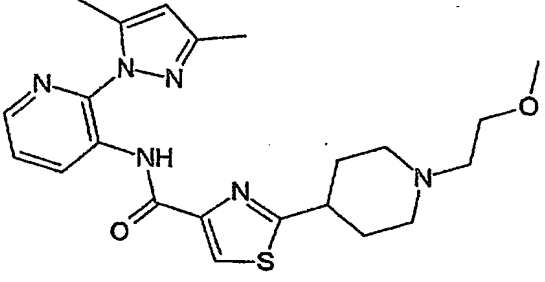
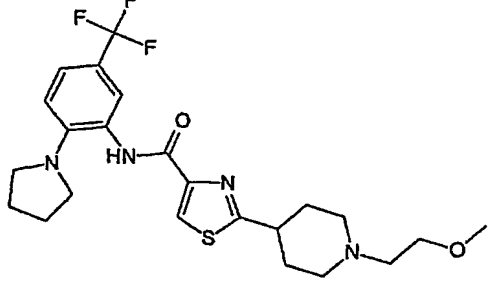
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1608		
1609		
1610		
1611		

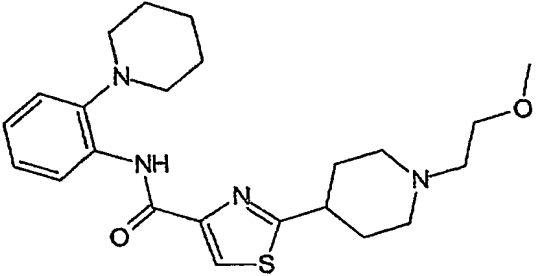
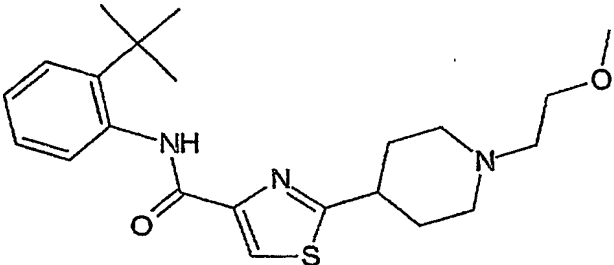
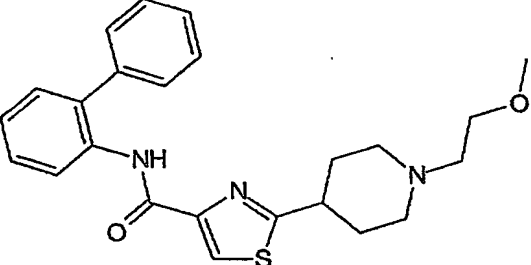
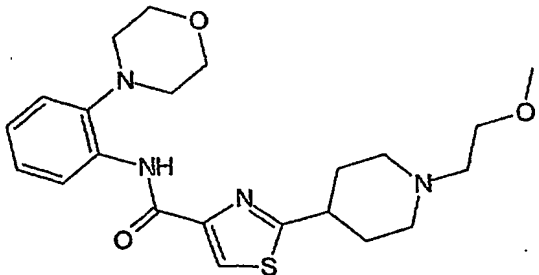


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1612		
1613		
1614		
1615		

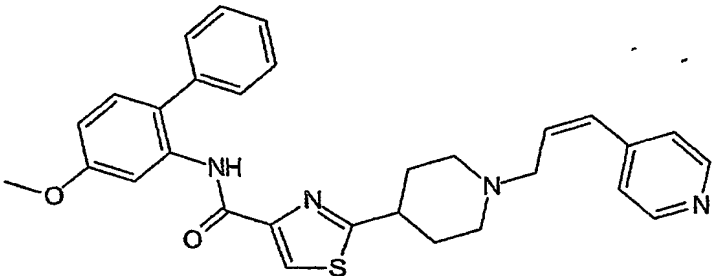
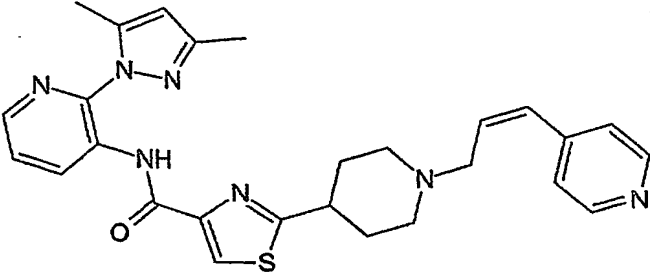
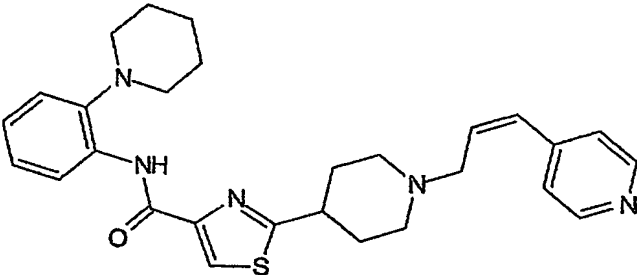
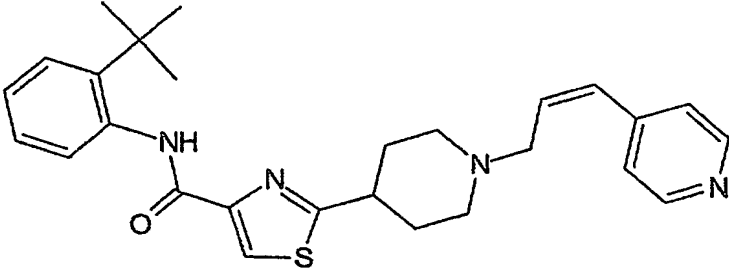
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1616	 <chem>CCCCN1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3cc(C(C)(C)C)ccc3)n2</chem>	
1617	 <chem>CCCCN1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccccc4)n2</chem>	
1618	 <chem>CCCCN1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3cc(N4CCOCC4)ccc3)n2</chem>	
1619	 <chem>CC(C)CSN1CCCCC1c2sc(C(=O)Nc3cc(N4CCCCC4)ccc3)n2</chem>	

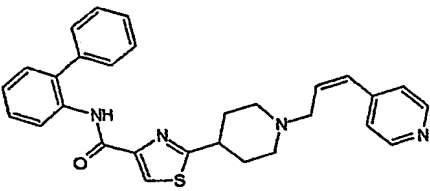
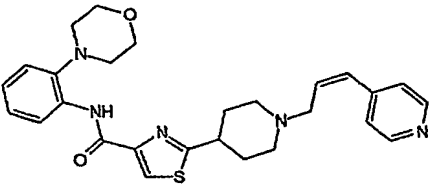
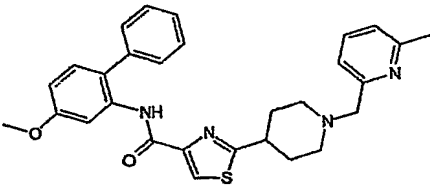
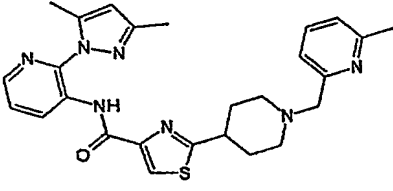
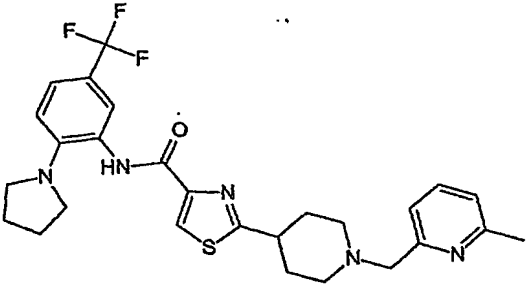


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1620		
1621		
1622		
1623		

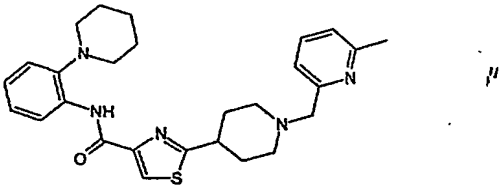
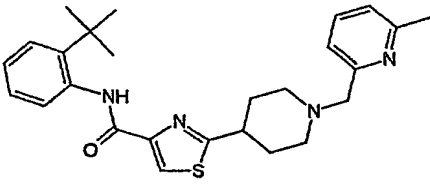
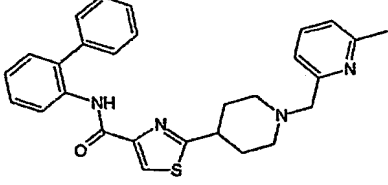
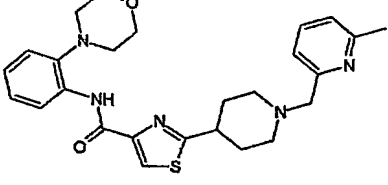
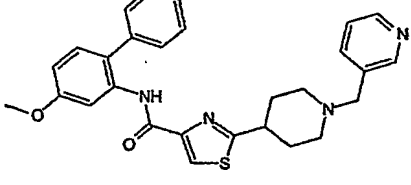
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1624		
1625		
1626		
1627		

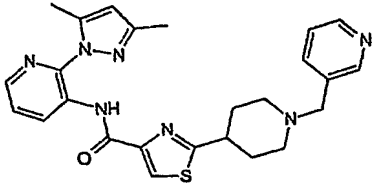
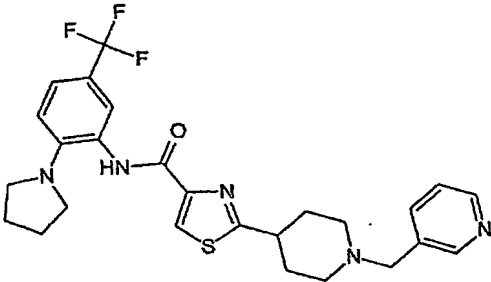
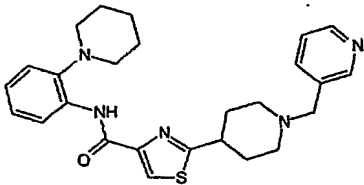
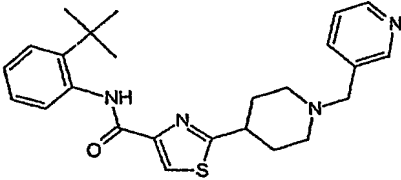
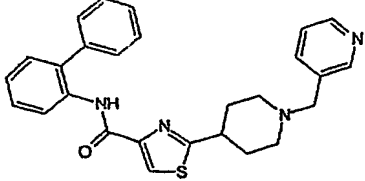


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1628		
1629		
1630		
1631		

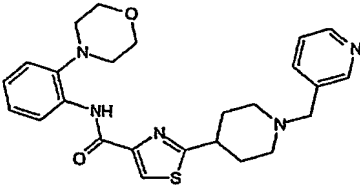
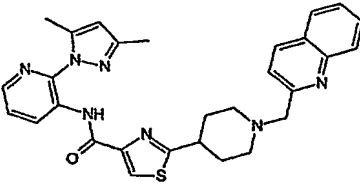
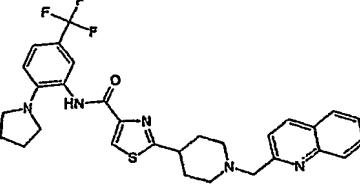
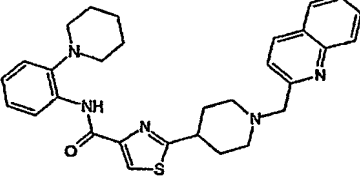
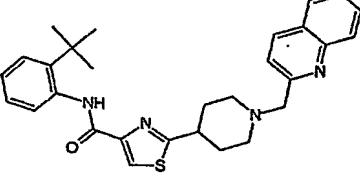
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1632		
1633		
1634		
1635		
1636		

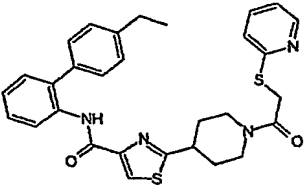
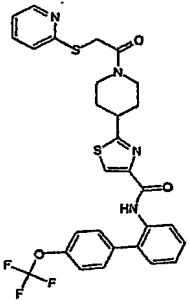
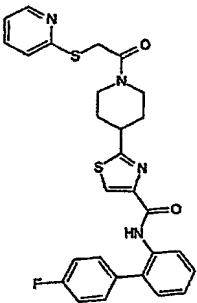
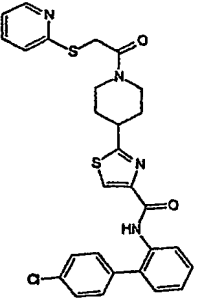


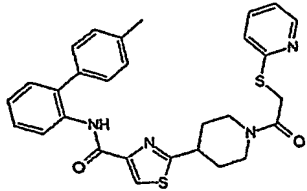
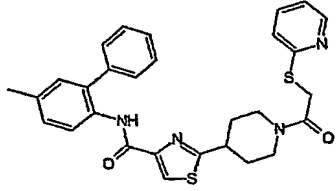
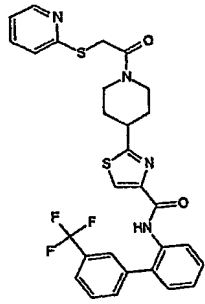
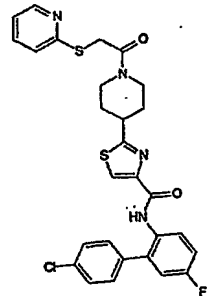
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1637		
1638		
1639		
1640		
1641		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1642		
1643		
1644		
1645		
1646		

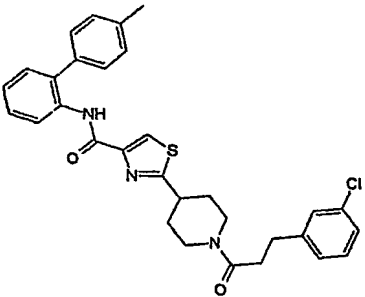
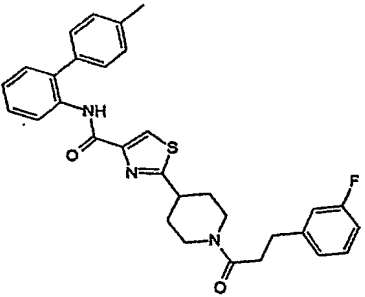
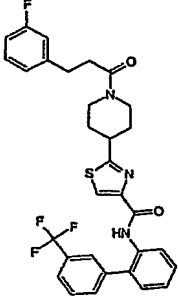
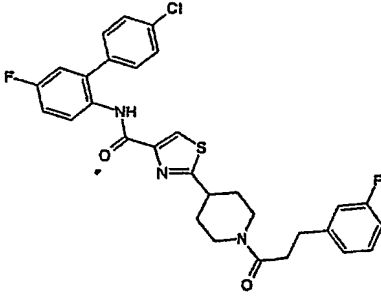


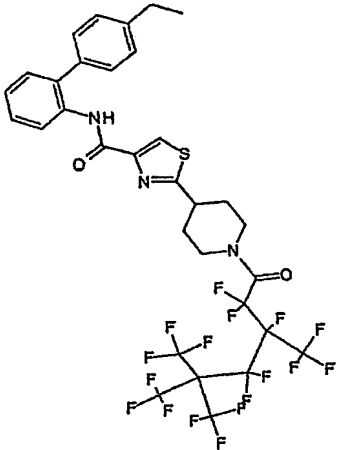
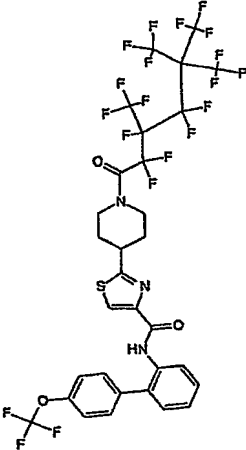
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1647		
1648		
1649		
1650		
1651		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1656		
1657		
1658		
1659		

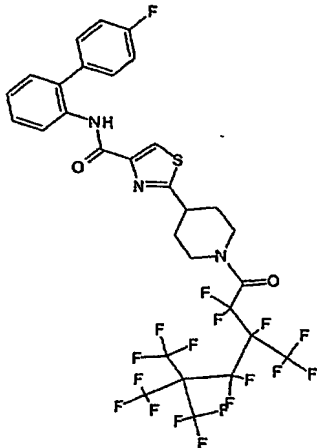
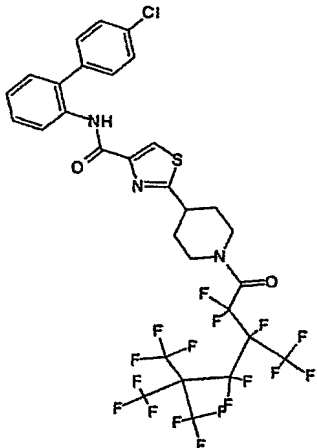
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1660		
1661		
1662		
1663		

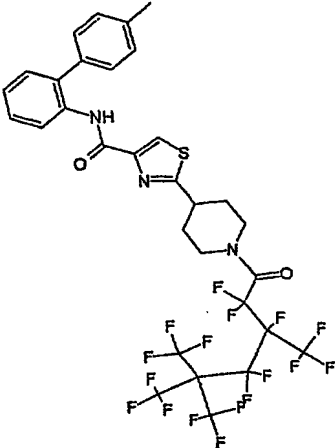
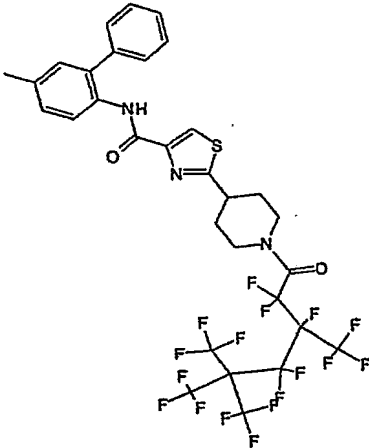


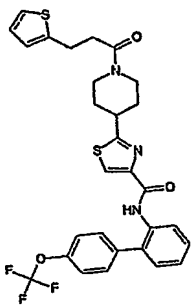
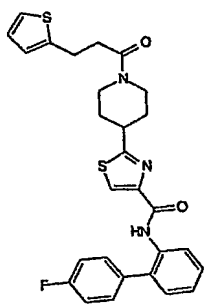
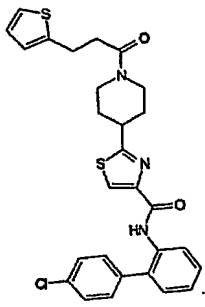
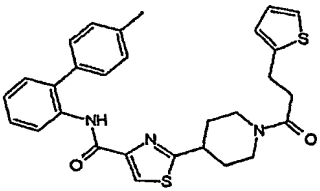
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1664		
1665		
1666		
1667		

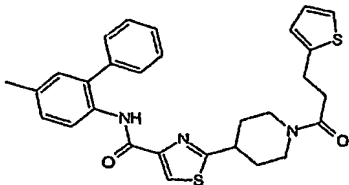
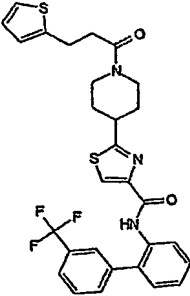
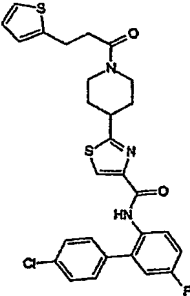
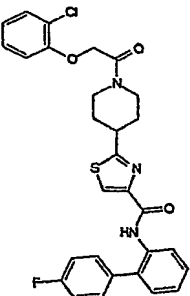
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1668		
1669		

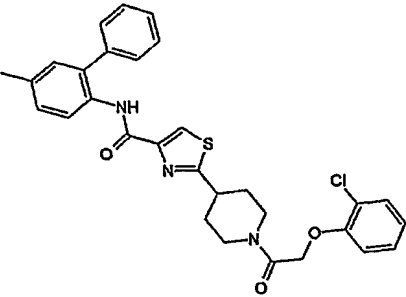
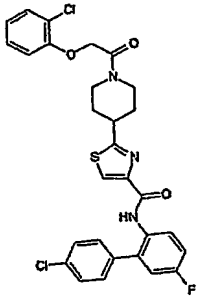
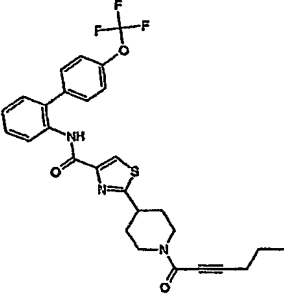
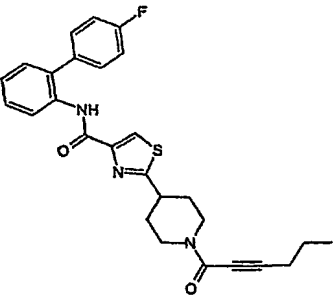


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1670		
1671		

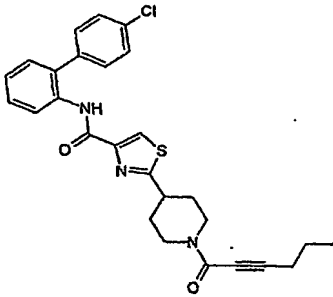
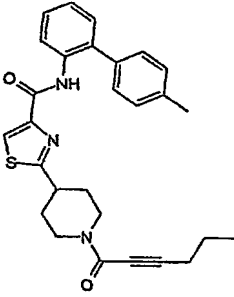
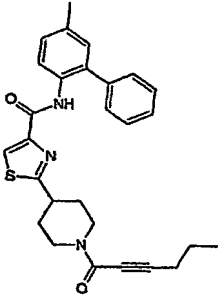
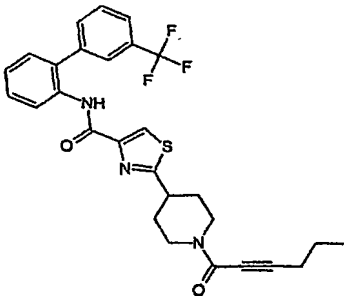
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1672	 <p>The chemical structure of compound 1672 features a 4-methylphenyl group attached to a benzene ring. This benzene ring is part of a biphenyl system, with the second phenyl ring connected to a carbonyl group (C=O). The carbonyl group is linked to a thiazole ring. The thiazole ring is further connected to a piperidine ring. The piperidine ring is attached to a carbonyl group, which is in turn connected to a highly fluorinated aliphatic chain. This chain consists of several carbon atoms, each bonded to multiple fluorine atoms, forming a complex, branched structure.</p>	
1673	 <p>The chemical structure of compound 1673 is very similar to compound 1672. It features a biphenyl system where the second phenyl ring is connected to a carbonyl group, which is linked to a thiazole ring. The thiazole ring is connected to a piperidine ring, which is then attached to a carbonyl group. This carbonyl group is connected to a highly fluorinated aliphatic chain, identical to the one in compound 1672. The main difference between the two structures lies in the substituent on the first phenyl ring of the biphenyl system: in 1672, it is a 4-methylphenyl group, while in 1673, it is a 4-phenylphenyl group (a phenyl ring attached to the para position of the first phenyl ring).</p>	

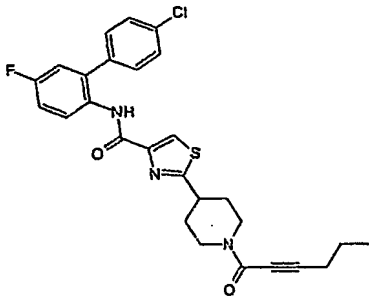
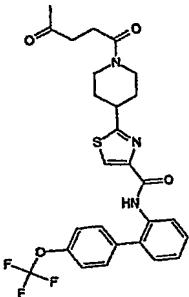
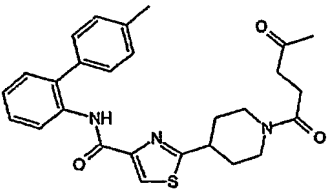
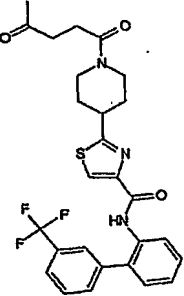
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1677		
1678		
1679		
1680		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1681		
1682		
1683		
1684		

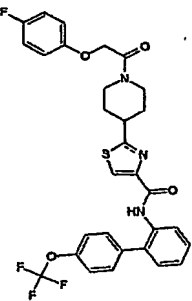
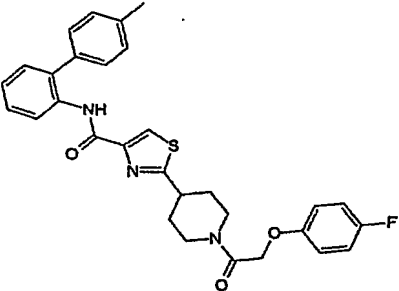
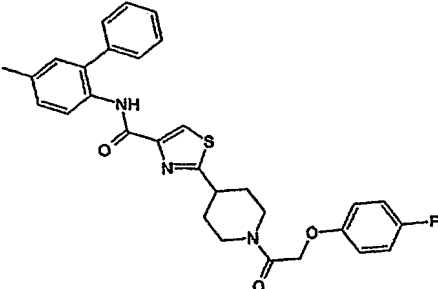
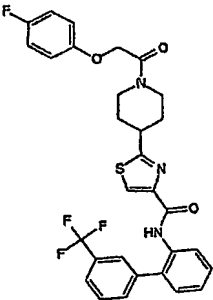
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1685		
1686		
1687		
1688		



N°	FORMULE	RMN ou Masse
1689		
1690		
1691		
1692		

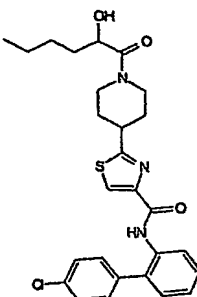
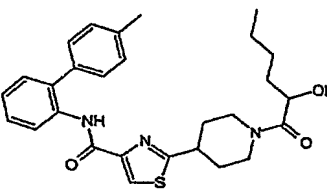
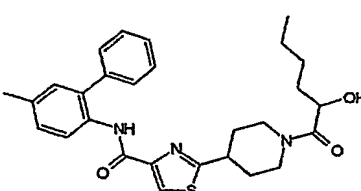
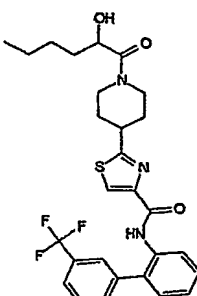
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1693		
1694		
1695		
1696		

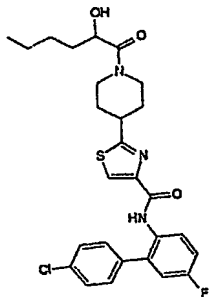
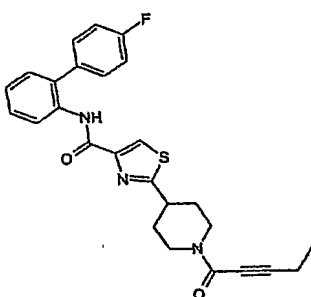
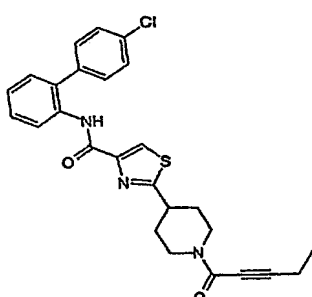
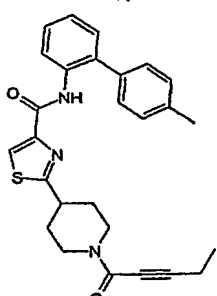


N°	FORMULE	RMN ou Masse
1697		
1698		
1699		
1700		

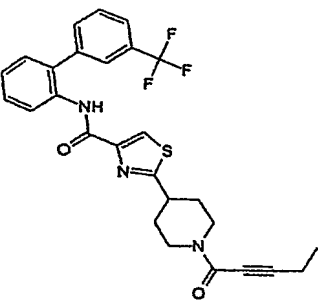
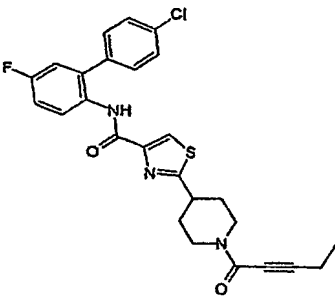
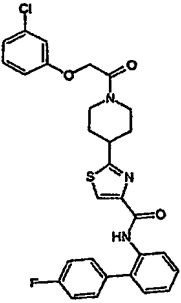
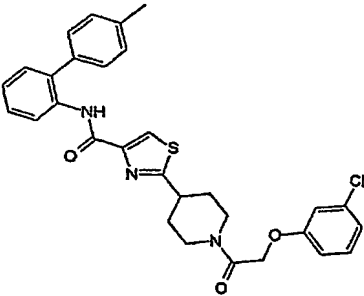
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1701		
1702		
1703		
1704		

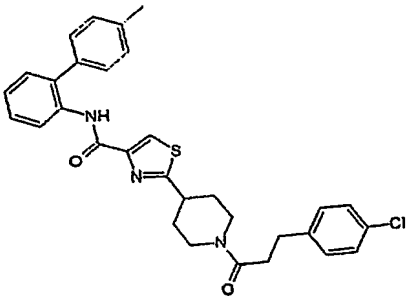
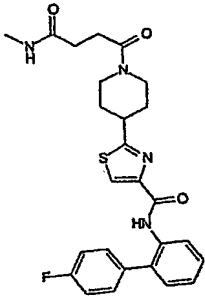
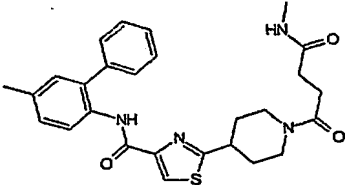
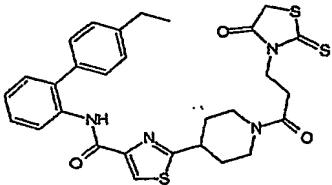


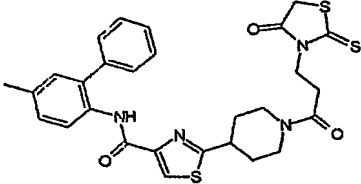
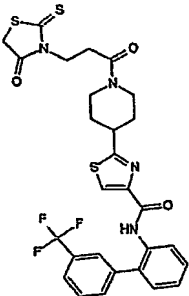
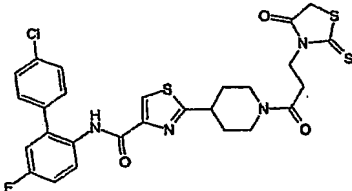
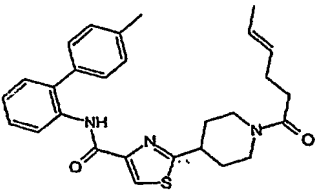
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1705		
1706		
1707		
1708		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1709		
1710		
1711		
1712		

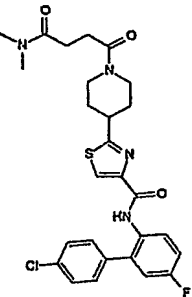
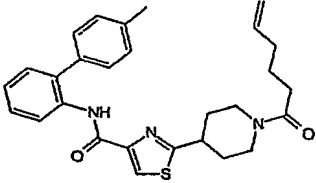
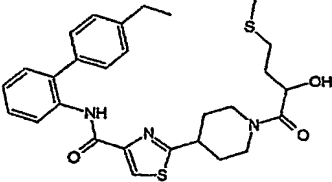
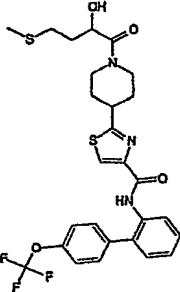


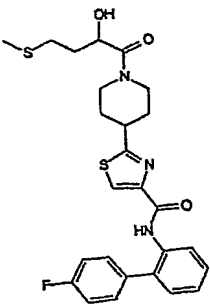
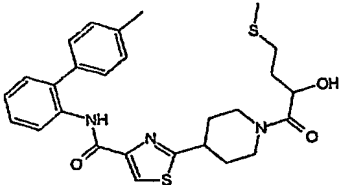
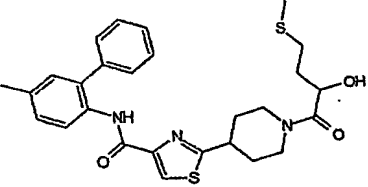
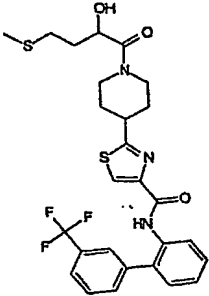
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1713		
1714		
1715		
1716		

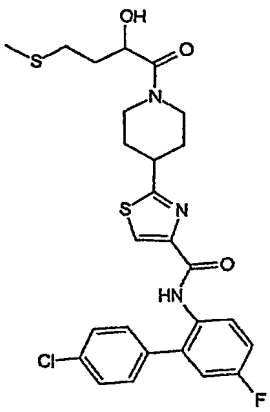
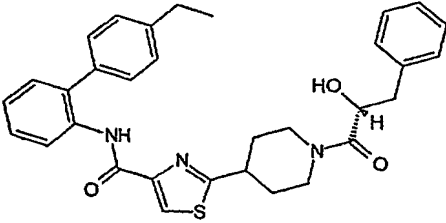
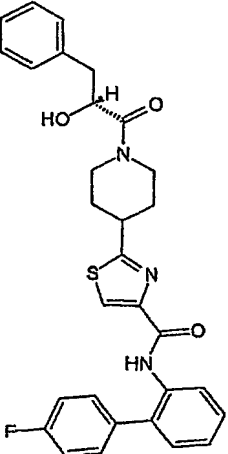
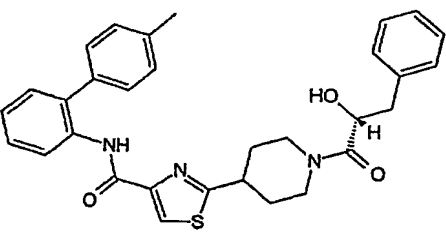
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1717		
1718		
1719		
1720		

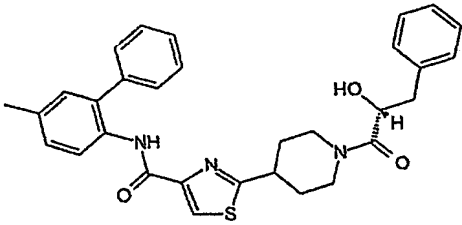
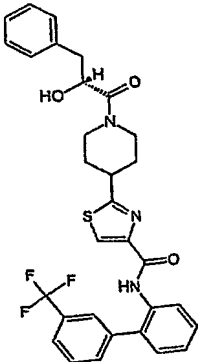
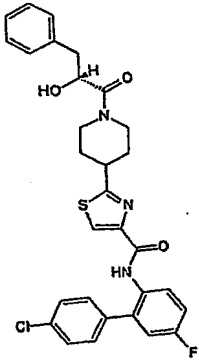
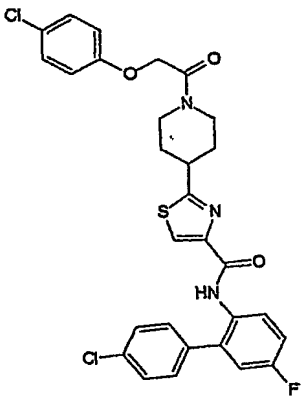
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1725		
1726		
1727		
1728		



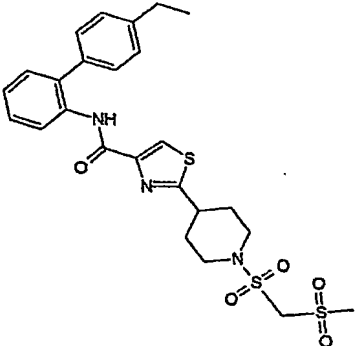
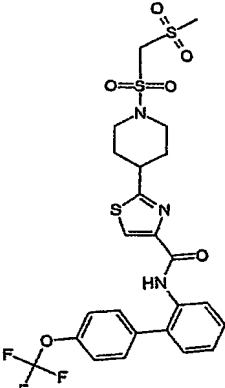
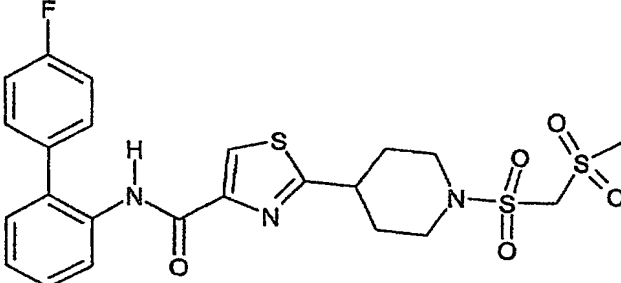
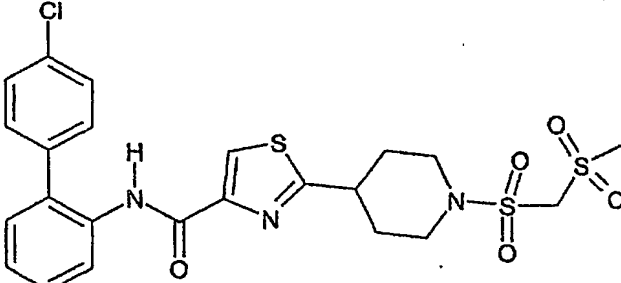
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1729		
1730		
1731		
1732		

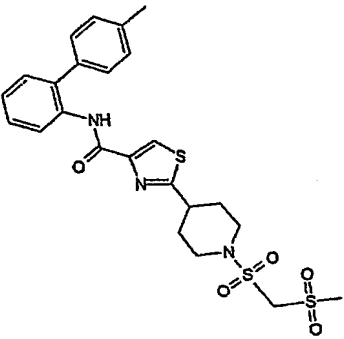
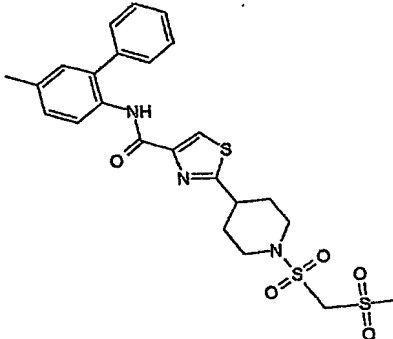
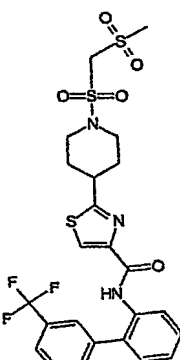
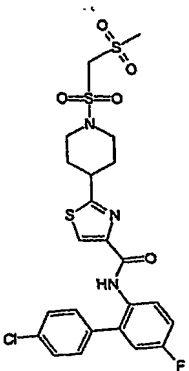
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1733		
1734		
1735		
1736		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1737		
1738		
1739		
1740		

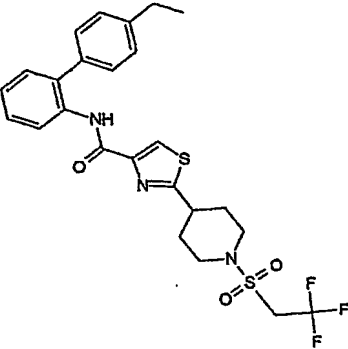
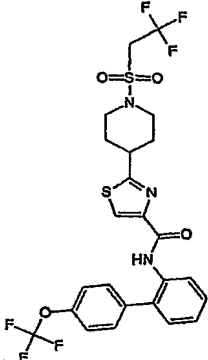
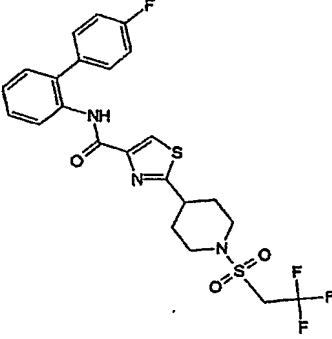
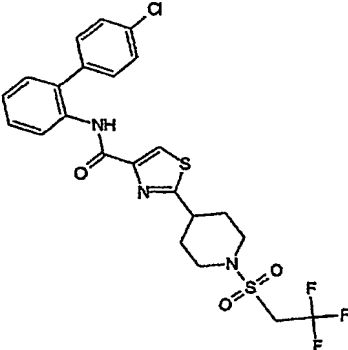
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1741		
1742		
1743		
1744		

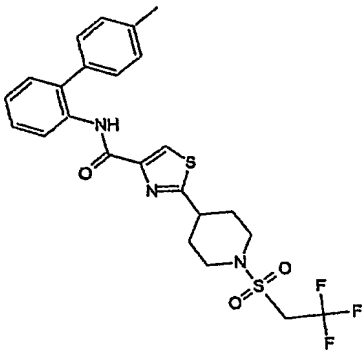
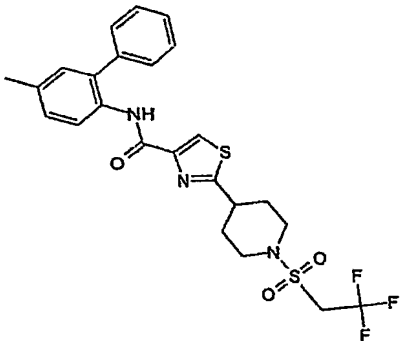
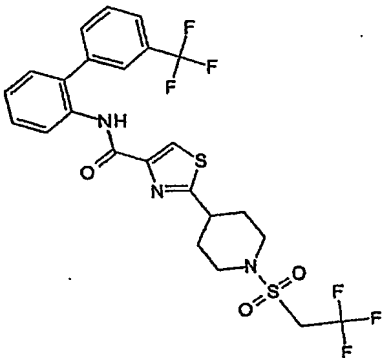
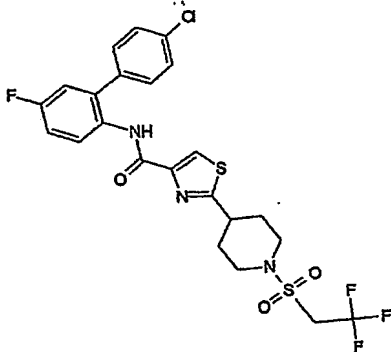


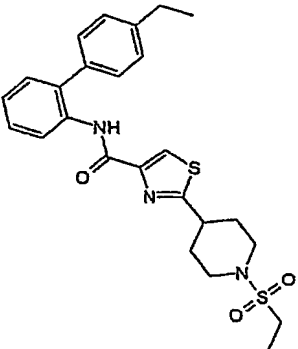
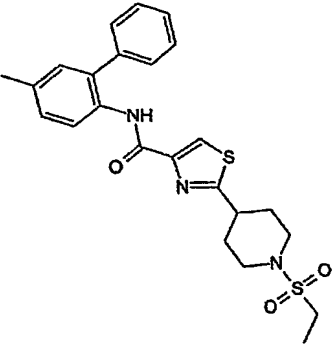
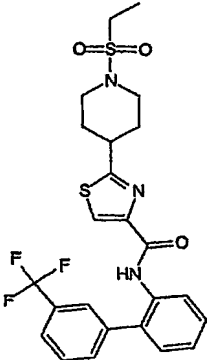
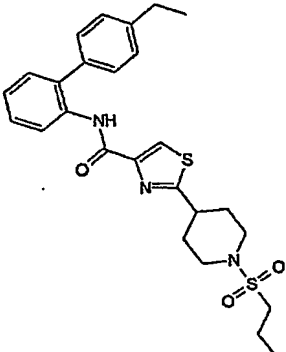
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1745		
1746		
1747		
1748		

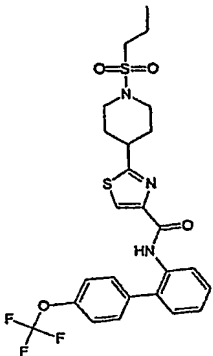
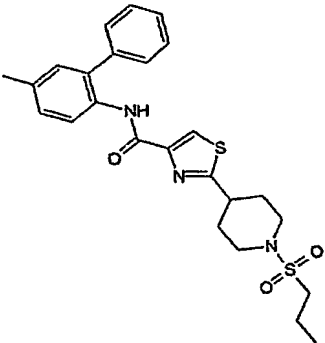
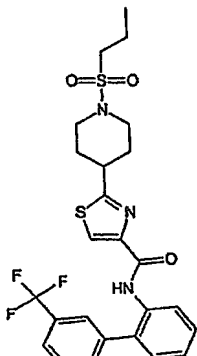
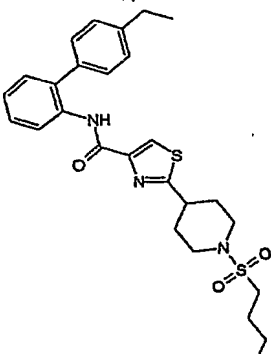
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1749		
1750		
1751		
1752		



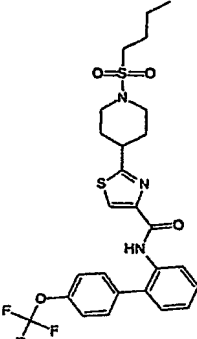
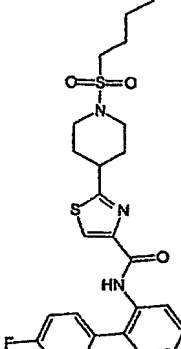
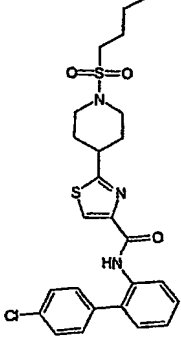
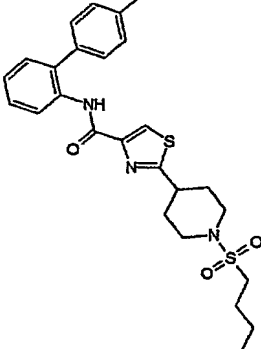
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1753		
1754		
1755		
1756		

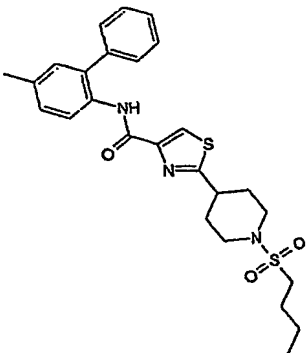
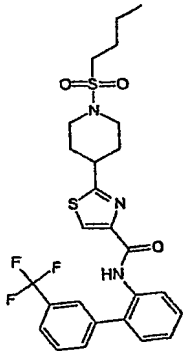
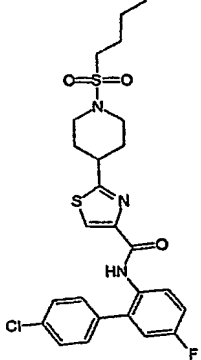
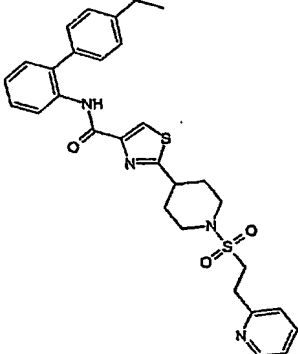
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1757		
1758		
1759		
1760		

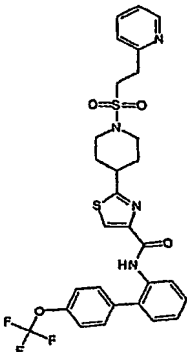
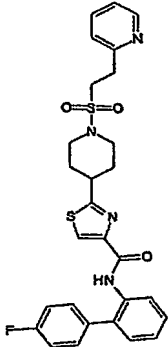
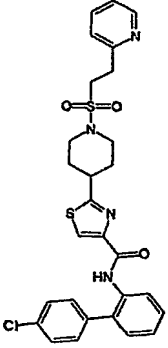
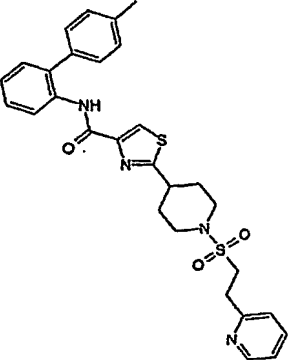
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1761	 <chem>CCS(=O)(=O)N1CC[C@H](c2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccc(CC)cc4)s2)CC1</chem>	
1762	 <chem>CCS(=O)(=O)N1CC[C@H](c2nc(C(=O)Nc3cc(C)ccc3-c4ccccc4)s2)CC1</chem>	
1763	 <chem>CCS(=O)(=O)N1CC[C@H](c2nc(C(=O)Nc3cc(C(F)(F)F)ccc3-c4ccccc4)s2)CC1</chem>	
1764	 <chem>CCCS(=O)(=O)N1CC[C@H](c2nc(C(=O)Nc3ccccc3-c4ccc(CC)cc4)s2)CC1</chem>	

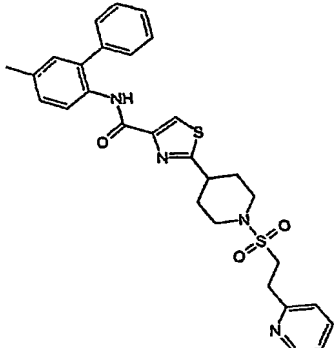
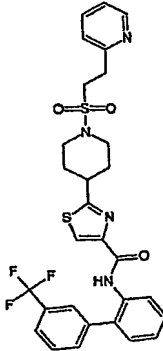
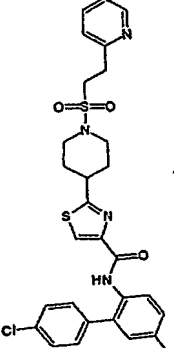
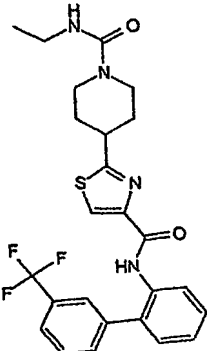
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1765		
1766		
1767		
1768		

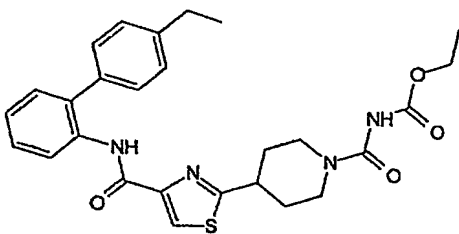
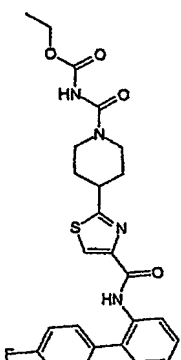
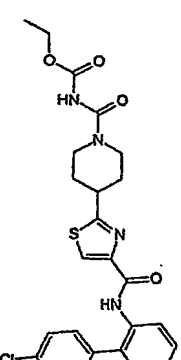
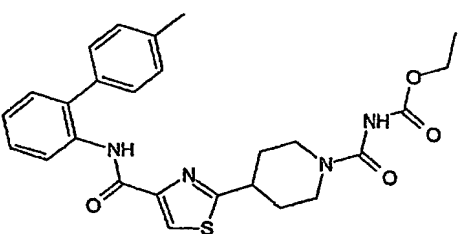


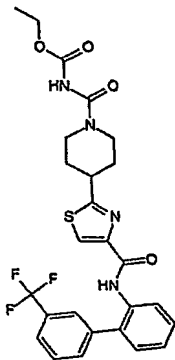
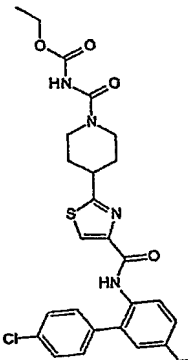
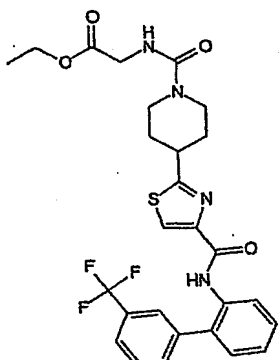
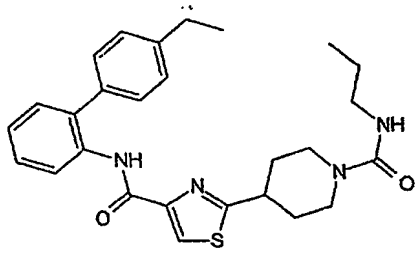
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1769		
1770		
1771		
1772		

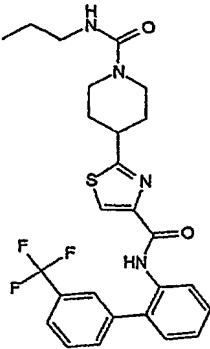
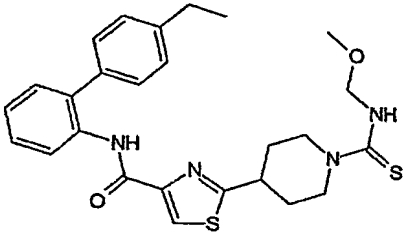
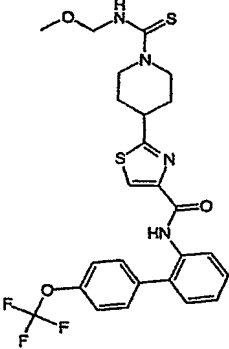
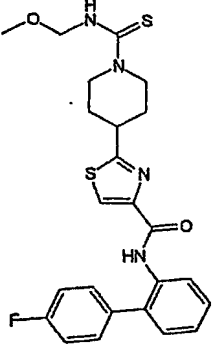
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1773		
1774		
1775		
1776		

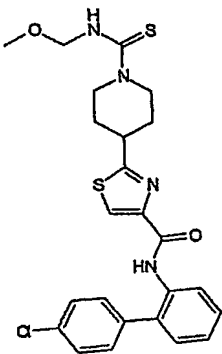
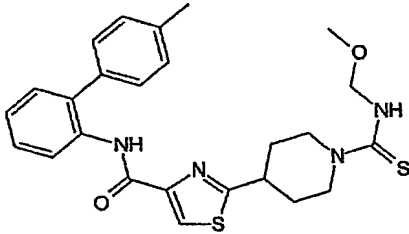
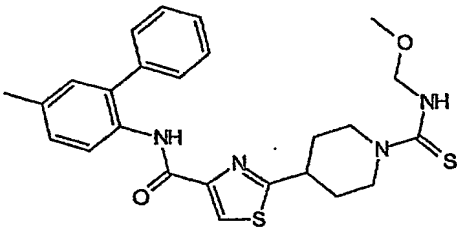
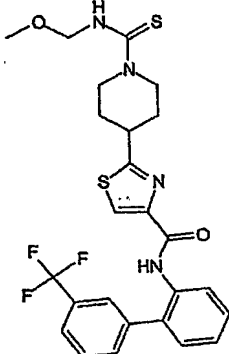
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1777		
1778		
1779		
1780		

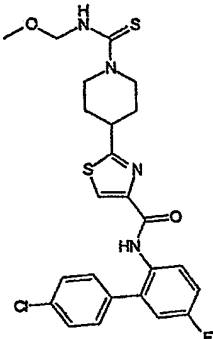
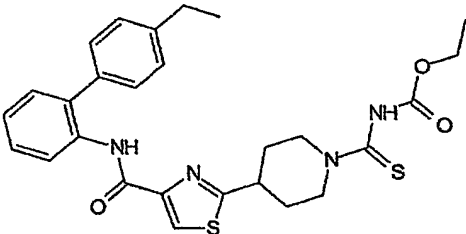
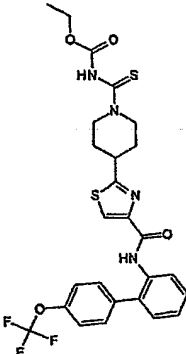
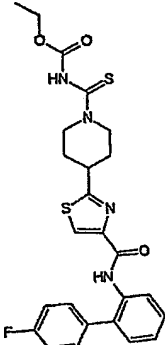
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1781		
1782		
1783		
1784		

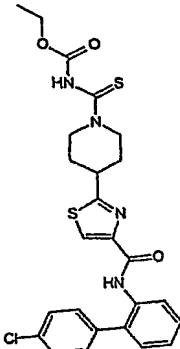
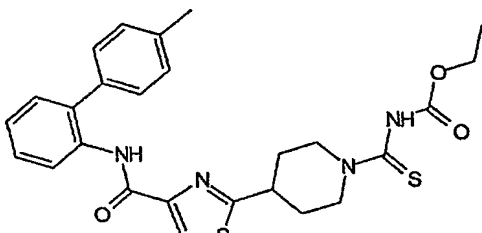
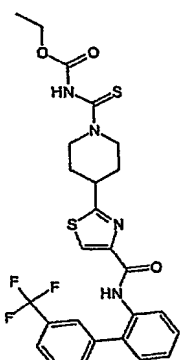
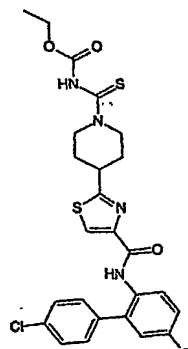
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1785		
1786		
1787		
1788		

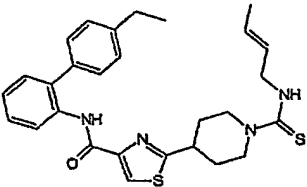
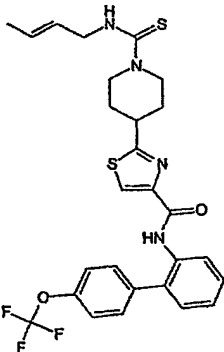
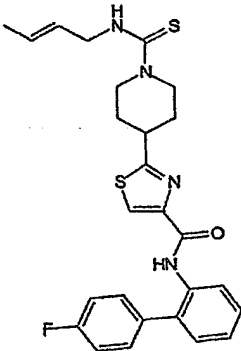
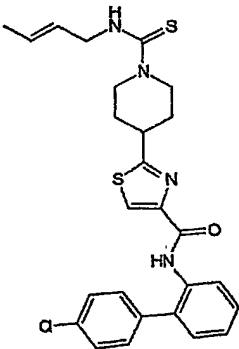
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1789		
1790		
1791		
1792		

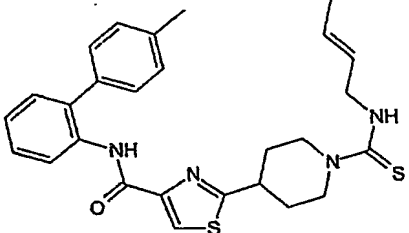
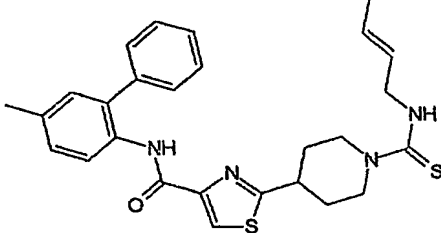
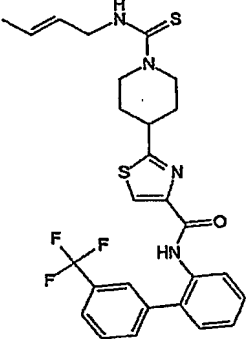
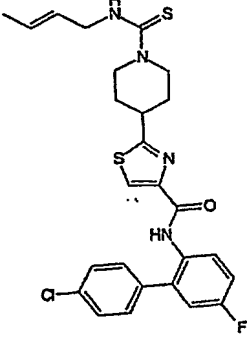
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1793		
1794		
1795		
1796		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1797		
1798		
1799		
1800		

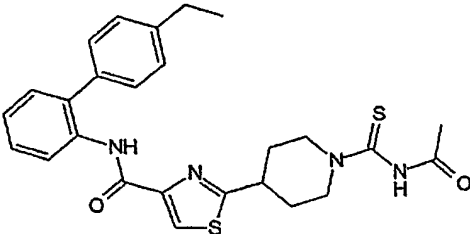
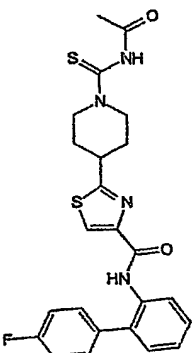
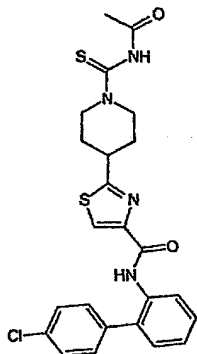
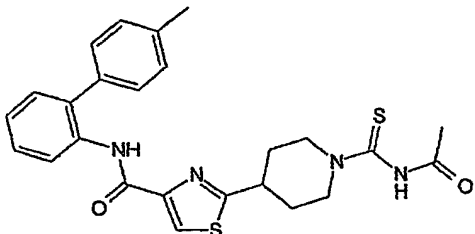
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1801		
1802		
1803		
1804		

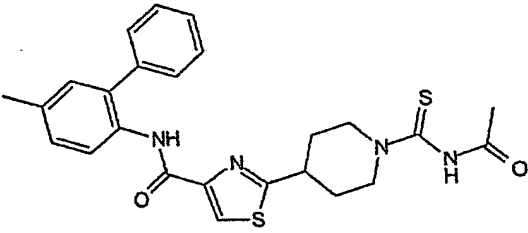
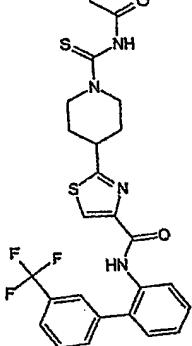
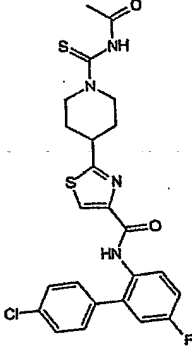
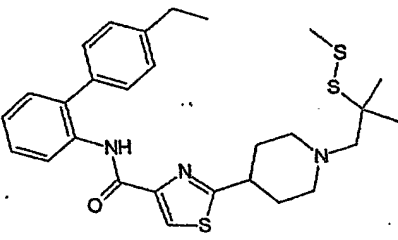
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1805		
1806		
1807		
1808		

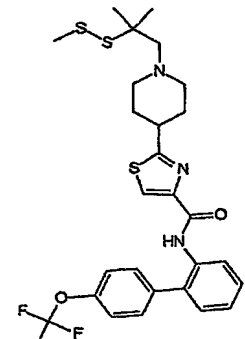
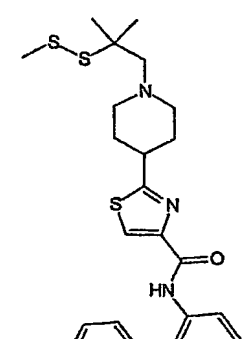
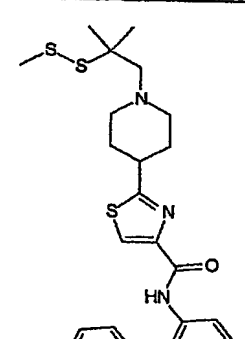
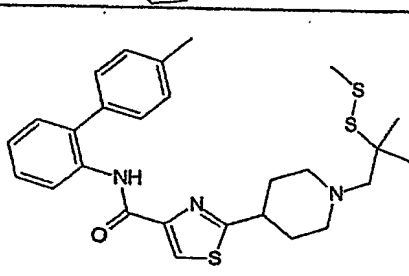
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1809		
1810		
1811		
1812		

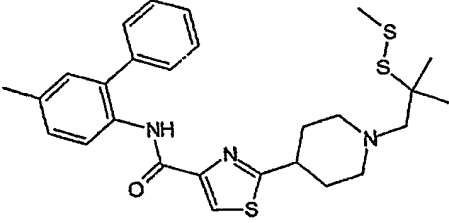
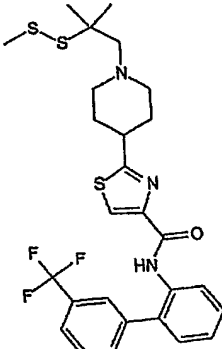
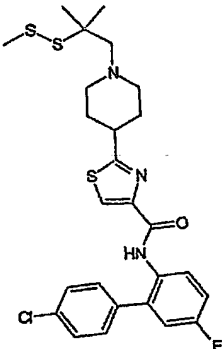
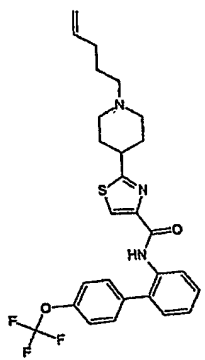
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1813		
1814		
1815		
1816		



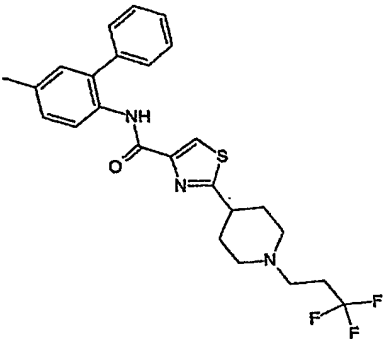
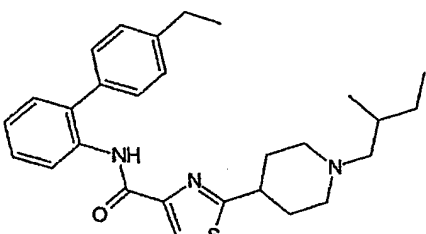
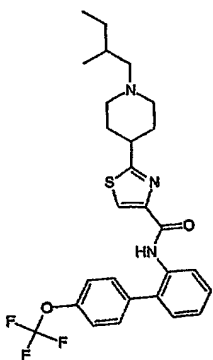
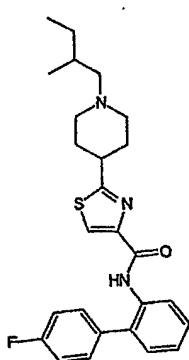
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1817		
1818		
1819		
1820		

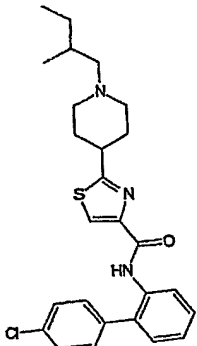
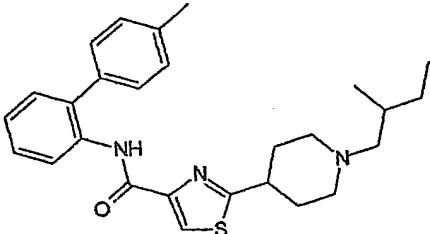
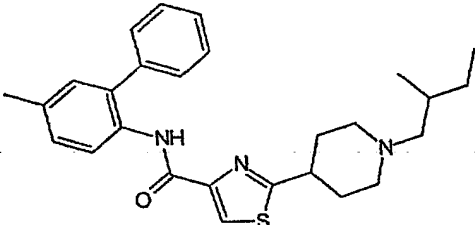
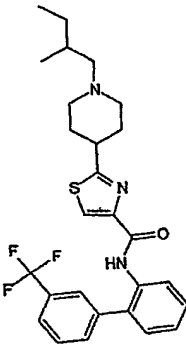
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1821		
1822		
1823		
1824		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1825		
1826		
1827		
1828		

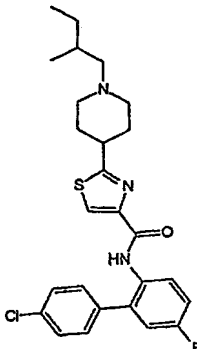
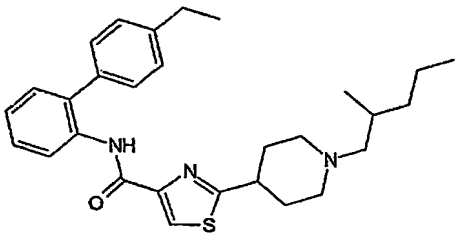
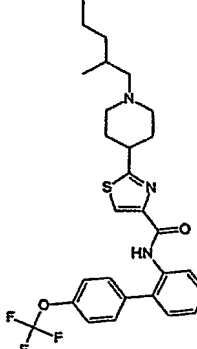
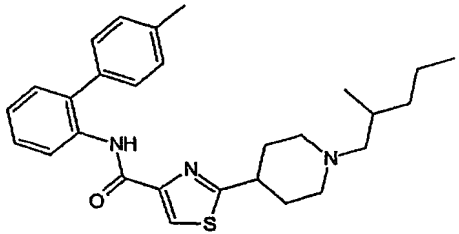
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1829		
1830		
1831		
1832		

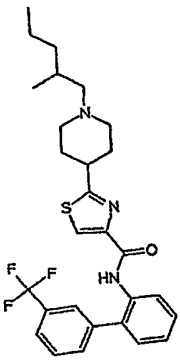
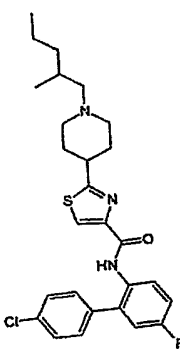
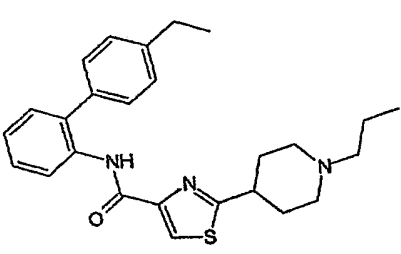
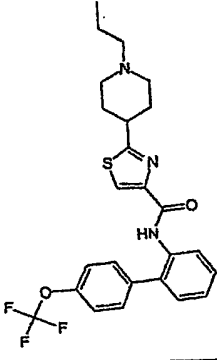


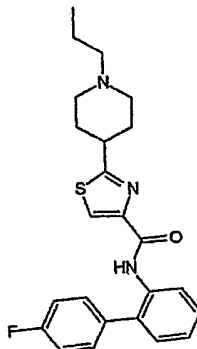
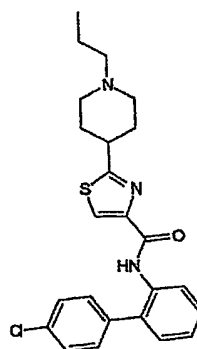
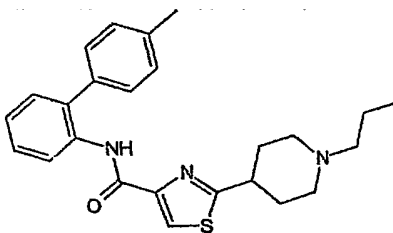
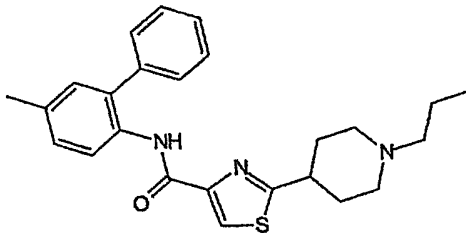
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1833		
1834		
1835		
1836		

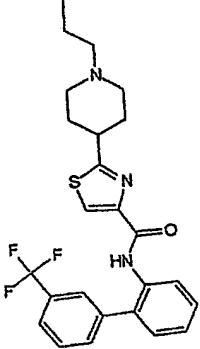
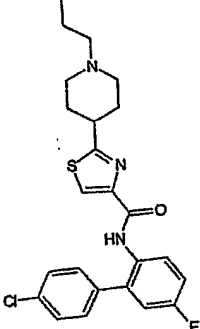
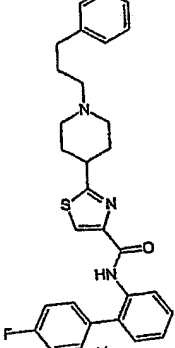
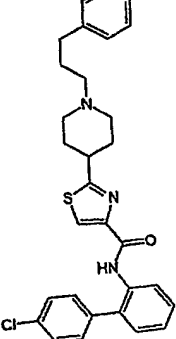
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1837		
1838		
1839		
1840		



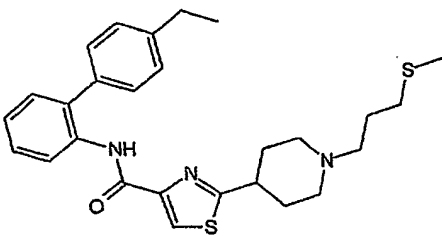
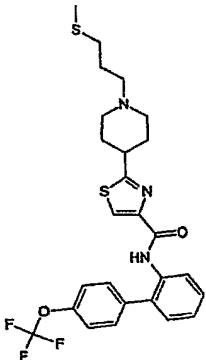
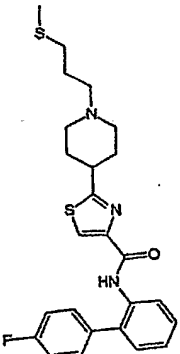
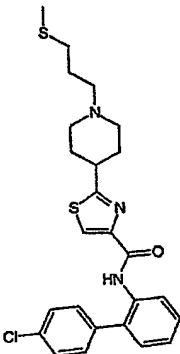
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1841		
1842		
1843		
1844		

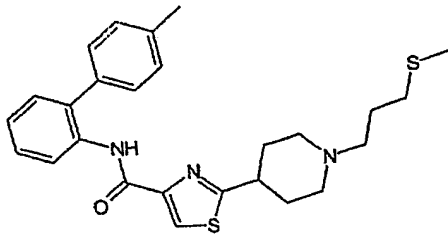
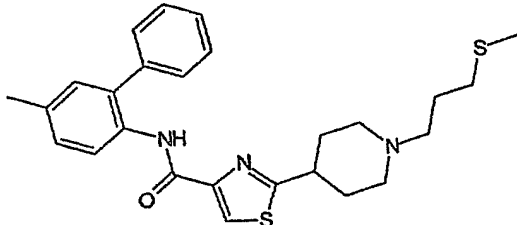
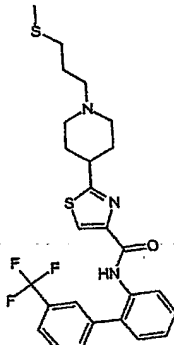
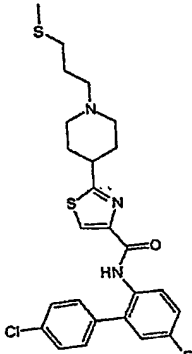
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1845		
1846		
1847		
1848		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1849		
1850		
1851		
1852		

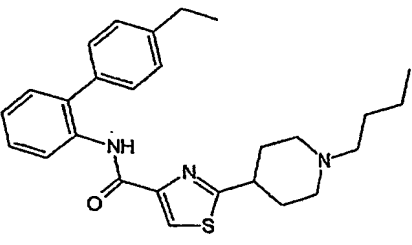
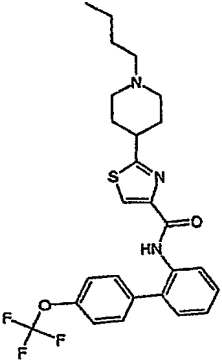
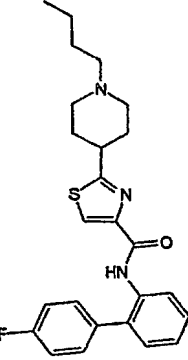
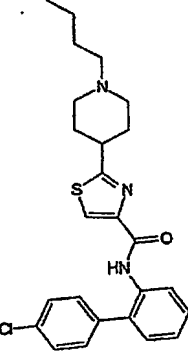
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1853		
1854		
1855		
1856		

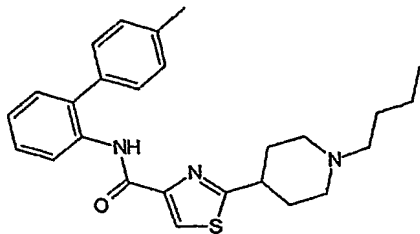
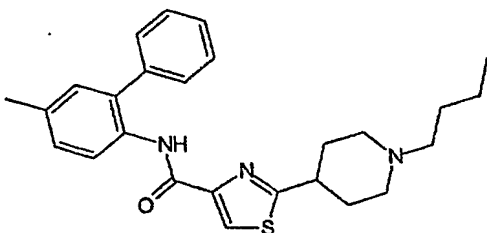
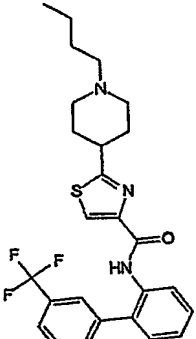
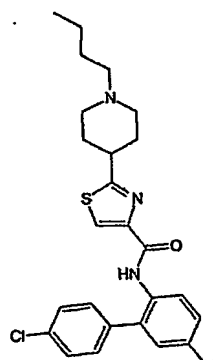


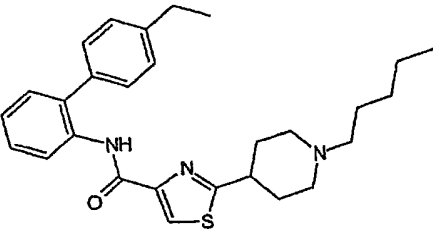
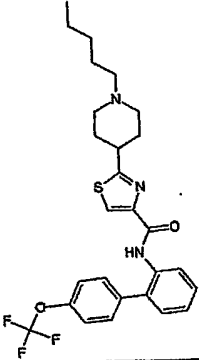
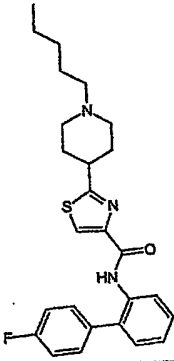
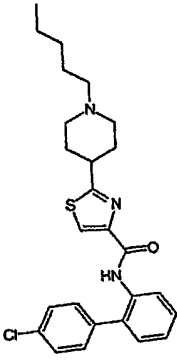
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1857		
1858		
1859		
1860		

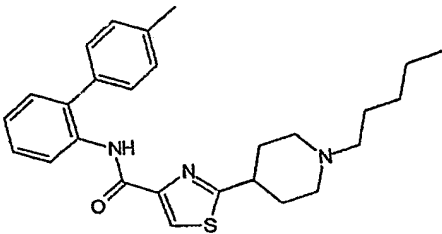
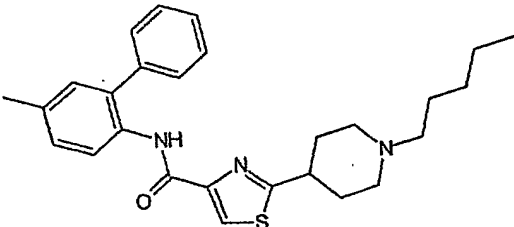
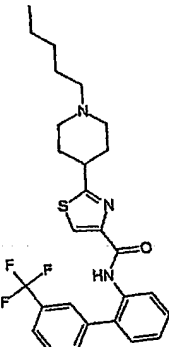
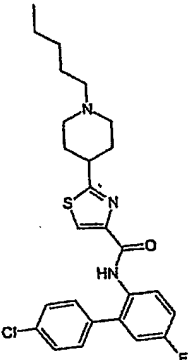
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1861		
1862		
1863		
1864		



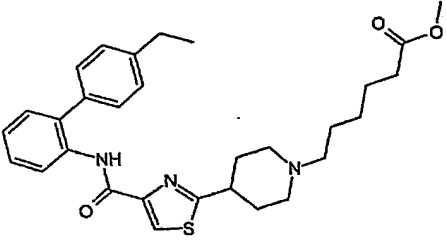
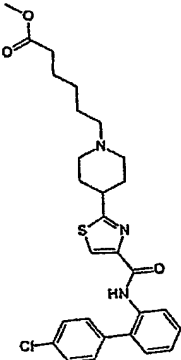
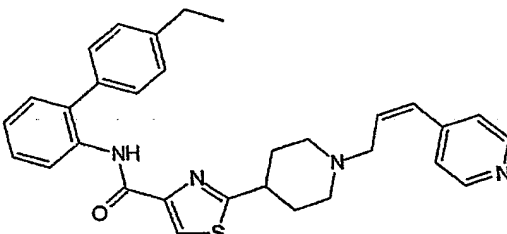
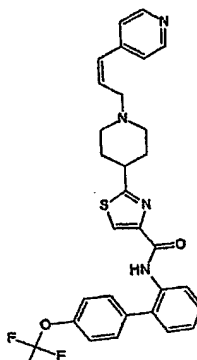
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1865		
1866		
1867		
1868		

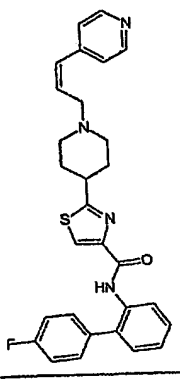
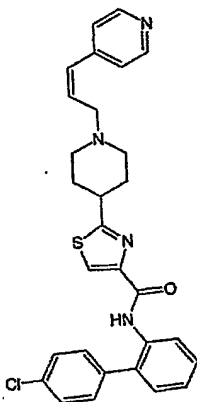
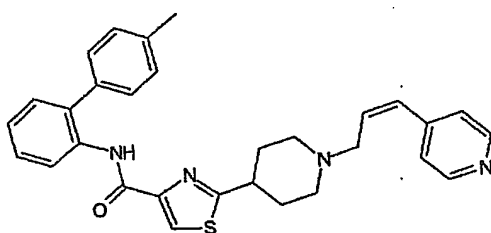
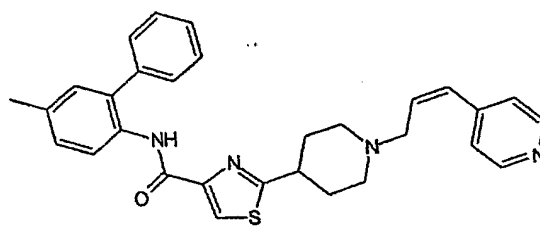
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1869		
1870		
1871		
1872		

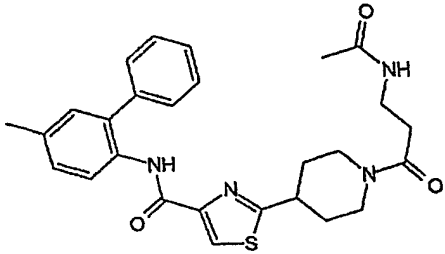
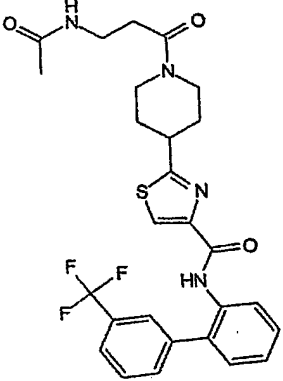
N°	FORMULE	RMN ou Masse
1873		
1874		
1875		
1876		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1877		
1878		
1879		
1880		



N°	FORMULE	RMN ou Masse
1881		
1882		
1883		
1884		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1885		
1886		
1887		
1888		

N°	FORMULE	RMN ou Masse
1893		
1894		

PARTIE EXPÉRIMENTALE BIOLOGIQUE

TESTS D'ACTIVITÉ BIOLOGIQUE

5

Analyse de l'inhibition de l'activité de la MTP

L'inhibition de l'activité de la protéine microsomale de transfert des triglycérides (MTP) a été testée en utilisant le protocole opératoire suivant :

L'inhibition de l'activité de la MTP par un composé peut être quantifiée par
 10 l'observation de l'inhibition du transfert d'un triglycéride marqué, d'une particule
 donneuse vers une particule accepteuse, en présence de MTP. La procédure de
 préparation de la MTP est basée sur la méthode de Wetterau et Zilversmit
 (*Biochem. Biophys. Acta*, (1986) **875**, 610). Quelques grammes de foie de
 hamster doré sont prélevés puis rincés plusieurs fois dans une solution de
 15 saccharose à 250 mM à 0° C. Toutes les étapes suivantes se déroulent à +4° C.
 Un homogénat à 50% dans du saccharose 250 mM est préparé avec un broyeur



en téflon puis centrifugé 10 minutes à 10000 g à +4°C. Le surnageant est alors centrifugé à 105000 g pendant 75 minutes à +4° C. Le surnageant est éliminé et le culot microsomial est repris dans 3 mL (par g de foie de départ) de tris/HCl 150 mM pH 8,0. Des fractions aliquotes de 1 mL sont conservées à -80°C jusqu'à utilisation.

Après décongélation d'une fraction de microsomes (1 mL), 12 mL de tampons réfrigérés Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM pH 7,4 et 1,2 mL de désoxycholate (0,54 % dans l'eau) sont ajoutés. Après 30 minutes d'incubation à +4°C sous légère agitation, la suspension est centrifugée à 105000 g pendant 75 minutes. Le surnageant contenant la MTP soluble est dialysé contre du tampon Tris/HCl 150 mM, chlorure de sodium 40 mM, EDTA 1 mM, azoture de sodium 0,02% pH 7,4 (5 fois un litre en 2-3 jours). La MTP est conservée à +4° C, stable au moins 30 jours et est utilisée telle quelle dans le test.

Les particules donneuses (liposomes) sont préparées à partir de 208 µL de L-phosphatidylcholine à 10 mg/mL dans le chloroforme et de 480 µL de [3H]-trioléine à 0,5 mCi/mL dans le toluène. Après agitation, la solution est évaporée sous azote, reprise par 6 mL de tampon Tris/HCl 50 mM, KCl 50 mM, MgCl₂ 5 mM pH 7,4 et mise à incuber au bain à ultrasons 30 minutes à température ambiante. Les liposomes sont conservés à +4° C et soniqués à nouveau 10 minutes avant chaque utilisation.

Les particules accepteuses sont des lipoprotéines de faible densité biotynylées (LDL-biot). Ces particules sont fournies par la société Amersham.

Le mélange réactionnel est réalisé en plaques blanches 1/2 puits non traitées (Corning Costar) par l'addition, dans l'ordre, de : 5 µL de tampon HEPES 50 mM, chlorure de sodium 150 mM, BSA 0,1% (w/v), azoture de sodium 0,05% (w/v), pH 7,4 ; 5 µL de liposomes ; 5 µL de LDL-biot ; 5 µL dans le DMSO de produits à tester ; 5 µL de MTP. Après 18-24 heures d'incubation à 37° C, la réaction est arrêtée par l'ajout de 100 µL de billes Amersham SPA (Scintillation Proximity Assay) couplées à de la streptavidine et la radioactivité est comptée à l'aide d'un Top Count (Packard) au moins 1 heure après. L'inhibition du transfert des triglycérides par un composé se traduit par une diminution de la radioactivité

transférée. Le pourcentage d'inhibition pour un composé donné est déterminé par rapport à des contrôles qui ne contiennent pas de composés dans le mélange réactionnel.

5 Les résultats sont exprimés en termes de CI_{50} , à savoir la concentration permettant une inhibition à 50% de la MTP. Ces résultats sont résumés dans le tableau A suivant pour quelques composés représentatifs de l'invention.

TABLEAU A

Exemple	CI_{50} (nM)
1	51
3	57
4	720
5	660
6	385
7	926
8	892
9	58
10	167

10

Analyse de la sécrétion d'apo B dans la lignée humaine de cellules

HepG2 :

L'activité d'un composé selon l'invention peut être évaluée en mesurant l'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules HepG2.

15

Les cellules HepG2 (ECACC – numéro 85011430) sont utilisées comme modèle dans l'étude de la sécrétion hépatique in vitro de lipoprotéines (Dixon J. et Ginsberg H., *J. Lipid. Res.*, (1993), 34, 167-179).

20

Les cellules HepG2 sont mises en culture dans du milieu de Eagle modifié par Dulbecco contenant du sérum foetal de veau à 10% (DMEM et FBS – Gibco) dans des plaques 96 puits en atmosphère de dioxyde de carbone 5% pendant 24 heures (confluence environ 70%).



Les composés à tester sont dissous à 2 ou 10 mM dans le diméthylsulfoxyde (DMSO). Des dilutions en série (1:3,16) sont faites dans le DMSO et sont ajoutées (1:200 – Robot Multimek Beckman) dans le milieu de croissance (200 μ L) puis finalement incubées pendant 24 heures dans les différents puits contenant les cellules HepG2.

Le surnageant de culture de 24 heures dilué au 1:5 (phosphate buffer saline : PBS contenant 1% de sérum albumine bovine) est testé selon une méthode sandwich-ELISA spécifique de l'apo B humaine.

Les résultats sont exprimés en termes de CI_{50} , à savoir la concentration assurant 50% d'inhibition de la sécrétion d'apo B dans les cellules Hep G2.

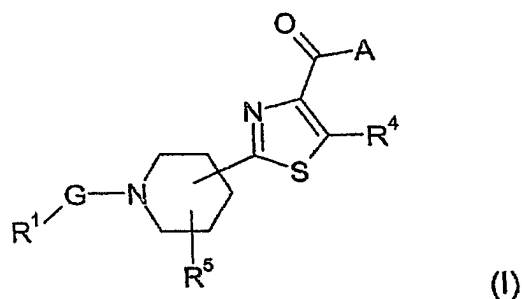
Ces résultats sont réunis dans le tableau B ci-dessous pour quelques composés représentatifs de l'invention.

TABLEAU B

<i>Exemple</i>	<i>CI_{50} (nM)</i>
1	20
3	12
4	307
5	286
6	288
9	7

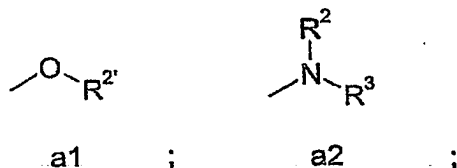
REVENDECATIONS

1. Composés de formule (I) :

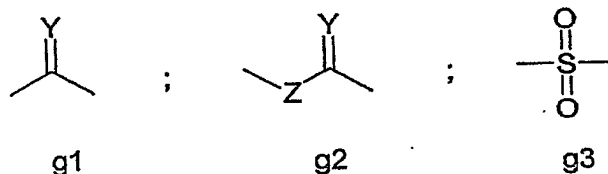


dans laquelle :

- A représente un radical choisi parmi les radicaux a1 et a2 suivants :



- G représente une liaison ou un radical divalent choisi parmi les groupements g1, g2 et g3 suivants :



- R¹ est choisi parmi l'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle, alkylcarbonyle et alkoxy carbonyle ;
- R², R^{2'} et R³, identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ; ou bien



- 5 ◦ R^2 et R^3 forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle ;

◦ R^4 et R^5 , identiques ou différents, sont choisis indépendamment l'un de l'autre parmi l'atome d'hydrogène, un radical alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle, hétéroaryle et un radical -NRR' ;

10 ◦ R et R', identiques ou différents, représentent indépendamment l'un de l'autre l'atome d'hydrogène ou un radical choisi parmi alkyle, alkényle, alkynyle, cycloalkyle, hétérocycloalkyle, aryle et hétéroaryle ; ou forment ensemble, et avec l'atome d'azote qui les porte, un hétérocycle, ou forment ensemble la double liaison d'un radical alkén-1-yle ;

◦ Y représente l'atome d'oxygène ou de soufre ; et

◦ Z représente -NH- ou l'atome d'oxygène ;

15 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables

20 du point de vue pharmaceutique.

2. Composés selon la revendication 1, pour lesquels le radical R^5 représente l'hydrogène,

25 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

3. Composés selon la revendication 1 ou la revendication 2, pour lesquels le radical R^4 représente l'hydrogène,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10 4. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical thiazolyle est branché en position 3 ou en position 4 du noyau pipéridine,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

20 5. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

25 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

30 6. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels G représente le radical g_1 , leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes



oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés,

5 acceptables du point de vue pharmaceutique.

7. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels G représente le radical g1, et Y représente l'atome d'oxygène,

10 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

15

8. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans lesquels le radical R^4 représente l'hydrogène, le radical R^5 représente l'hydrogène, le radical thiazolyle est branché en position 4 du noyau pipéridine, et G représente le radical g1 dans lequel Y représente l'atome d'oxygène

20 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés,

25 acceptables du point de vue pharmaceutique.

9. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R^1 représente un radical aryle, notamment phényle, substitué par un ou plusieurs radicaux aryle et/ou alkyle,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

10. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle R^1 représente le radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou par un radical perhaloalkyle ou perhaloalkoxy,

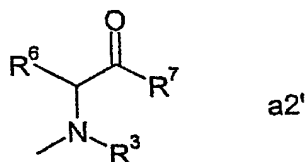
leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

11. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle A représente a2, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

12. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle A représente un radical de formule a2' suivante :



dans laquelle R^6 et R^7 , identiques ou différents et indépendamment l'un de l'autre possèdent les mêmes définitions que les radicaux R^2 et R^3 définis dans la revendication 1,

5 les autres substituants possédant les mêmes définitions que celles données précédemment,

leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

10 ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

13. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle G représente le radical g^1 , avec Y représentant l'atome d'oxygène, R^1 représente un radical biphenyle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a_2 ,

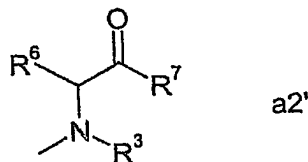
les autres substituants étant tels que définis précédemment,

20 leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, 25 acceptables du point de vue pharmaceutique.

14. Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, dans laquelle G représente le radical g^1 , avec Y représentant l'atome d'oxygène,

R¹ représente un radical biphényle, éventuellement substitué par un ou plusieurs radicaux alkyle, de préférence méthyle, éthyle ou propyle, et/ou un radical trifluorométhyle ou trifluorométhoxy, et A représente a2' de formule :



5 dans laquelle R⁶ et R⁷, identiques ou différents et indépendamment l'un de l'autre possèdent les mêmes définitions que les radicaux R² et R³ définis dans la revendication 1, les autres substituants étant tels que définis précédemment, leurs éventuels isomères géométriques et/ou optiques, épimères et diverses formes tautomères, éventuelles formes oxydées, notamment oxyde d'amine, les
10 solvates et les hydrates de ces composés ;

ainsi que leurs éventuels sels avec un acide ou une base, acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du point de vue pharmaceutique.

15 **15.** Composés selon l'une quelconque des revendications précédentes, choisis parmi :

- le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
- le 2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)piperidin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-3-yléthyle) ;
20
- le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phényléthyle) ;
- le 2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carbonyl)-pipéridin-4-yl]-thiazole-4-carbamate de N-éthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-pyridin-2-yléthyle).
- le N-[cyano-(4-fluorophényl)méthyl]-N-phényl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;
25
- le N-(α-cyanobenzyl)-N-éthyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carbonyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;



- l'acide 2-{1-[4'-(trifluorométhyl)-1,1'-biphényl-2-yl]carboxyl}pipéridine-4-yl}-1,3-thiazole-4-carboxylique

- la 1-(4-{4-(3-hydroxypipéridin-1-yl)méthanoyl}thiazol-2-yl)pipéridin-1-yl)-1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-yl)méthanone

5 - la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

- la N-méthyl-N-(1-méthyl-2-oxo-2(S)-phénéthyl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

10 - la N-(7-oxo-7H-thieno[3,2-b]pyran-6-yl)-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

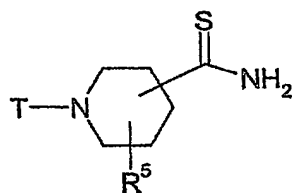
- la N-(2-méthyl-4-oxo-4H-chromén-3-yl)-2-[1-(6-méthyl-4'-trifluorométhoxybiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide

- la N-(α -cyanobenzyl)-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhyl-biphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ; et

15 - la N-[1-cyano-1-(pyridin-4-yl)méthyl]-N-isopropyl-2-[1-(4'-trifluorométhylbiphényl-2-carboxyl)pipéridin-4-yl]thiazole-4-carboxamide ;

leurs isomères optiques, formes oxydées, solvates et hydrates de ces composés ; ainsi que leurs éventuels sels avec un acide acceptables du point de vue pharmaceutique, ou encore les pro-drogues de ces composés, acceptables du
20 point de vue pharmaceutique.

16. Procédé de préparation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 15, caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (II) :



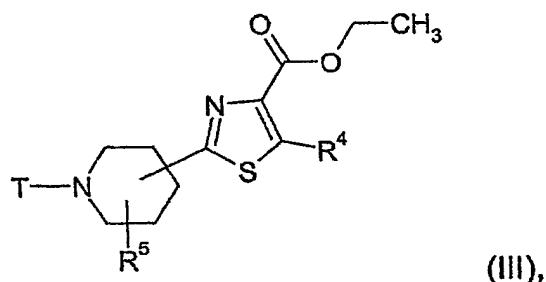
25

(II)

dans laquelle T représente un groupement protecteur labile, et R⁵ est tel que défini dans la revendication 1,

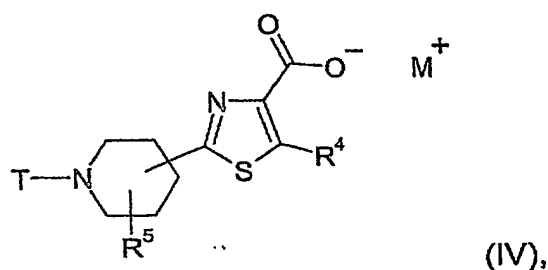
avec du R⁴-bromopyruvate d'éthyle, généralement en proportions équimolaires, dans un solvant polaire, en présence d'une base en excès, de préférence une base organique, à une température appropriée, pendant une durée allant de 1 à 40 heures, de préférence entre 4 et 18 heures,

de manière à former le cycle thiazolyle et conduire au composé de formule (III) :



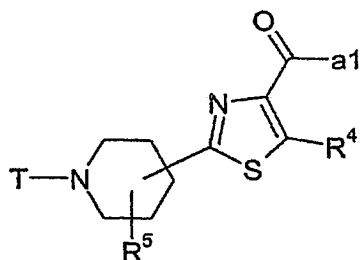
dans laquelle T est tel que défini précédemment, et R⁴ et R⁵ sont tels que définis dans la revendication 1,

composé de formule (III) qui est ensuite saponifié par une base, de type hydroxyde d'alcalin ou alcalino-terreux, en milieu polaire, à température ambiante, pendant une durée variant de 1 à 12 heures, de manière à former le sel de formule (IV) :



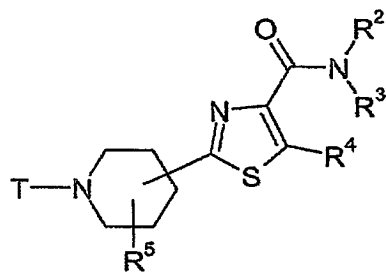
dans laquelle T, R⁴ et R⁵ sont tels que définis précédemment, et M⁺ représente le cation alcalin ou alcalino-terreux provenant de la base utile pour la réaction de saponification,

composé de formule (IV) qui est ensuite hydrolysé puis/ou estérifié en composé de formule (V1) :



(V1),

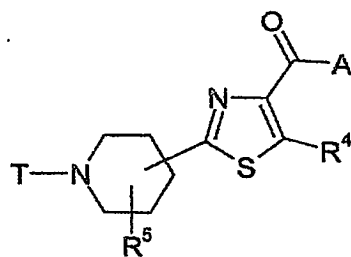
dans laquelle R^4 , R^5 , $a1$ et T sont tels que définis précédemment,
ou transformé en amide correspondante de formule (V2) :



(V2),

- 5 dans laquelle R^2 , R^3 , R^4 , R^5 et T sont tels que définis précédemment,
par action d'une amine de formule HNR^2R^3 , en présence d'une base, et
d'un catalyseur, en solvant polaire aprotique, à température ambiante, pendant
une durée pouvant varier de 1 à 50 heures,

l'ensemble des composés de formule (V1) et (V2) formant le composé de
10 formule (V) :

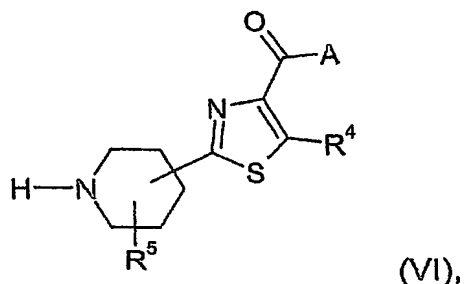


(V),

dans laquelle R^4 , R^5 , A et T sont tels que définis précédemment,

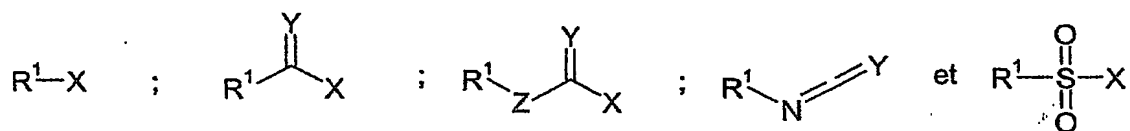
- composé de formule (V) qui est ensuite engagé dans une réaction de
déprotection de la fonction amine du cycle pipéridine, par action d'un acide
15 organique ou minéral, en milieu dichlorométhane ou dioxane, à température
ambiante, pendant une durée variant de quelques minutes à quelques heures,

généralement variant de 5 minutes à 12 heures, pour conduire au composé de formule (VI) :



cas particulier des composés de formule (I), dans laquelle R^1 représente l'hydrogène, G représente une liaison, A, R^4 et R^5 étant tels que définis précédemment,

qui est ensuite soumis à l'action d'un composé choisi parmi :



où X représente un atome d'halogène, de préférence le chlore, et R^1 , Y et Z étant tels que définis dans la revendication 1,

en présence d'une base, de préférence organique, et d'un catalyseur, en solvant polaire aprotique, à température ambiante pendant une durée pouvant varier de 1 à 50 heures,

pour conduire au composé de formule (I) telle que définie dans la revendication 1.

17. Composition pharmaceutique comprenant une quantité efficace du point de vue pharmaceutique d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu par un procédé selon la revendication 16, en association avec un ou plusieurs véhicules acceptables du point de vue pharmaceutique.

18. Utilisation d'un composé de formule (I) selon l'une quelconque des revendications 1 à 15 ou obtenu par un procédé selon la revendication 16, pour la

préparation d'un médicament destiné à traiter les hypertriglycémies, les hypercholestérolémies et les dyslipidémies associées au diabète, mais aussi à la prévention et au traitement de l'obésité.

BREVET D'INVENTION CERTIFICAT D'UTILITÉ

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S) Page N° 1 / 3.

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)



Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0450	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 07670	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1	Nom	CUEDAT	
	Prénoms	Philippe	
Adresse	Rue	8, rue du Repos	
	Code postal et ville	69007 LYON	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
2	Nom	COLLONGES	
	Prénoms	François	
Adresse	Rue	135, lotissement le Grand Camp	
	Code postal et ville	01700 BEYNOST	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
3	Nom	DUMAS	
	Prénoms	Hervé	
Adresse	Rue	27, chemin de l'Etang	
	Code postal et ville	38090 VAULX MILIEU	FRANCE
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 22 octobre 2003 B. Domenege B. DOMENEGO n° 00-0500	



26 bis, rue de Saint Pétersbourg - 75800 Paris Cedex 08

Pour vous informer : INPI DIRECT

0825 83 85 87
0,15 € TTC/min

Télécopie : 33 (0)1 53 04 52 65

BREVET D'INVENTION**CERTIFICAT D'UTILITÉ**

Code de la propriété intellectuelle - Livre VI

**DÉSIGNATION D'INVENTEUR(S)** Page N° **2 / 3**

(À fournir dans le cas où les demandeurs et les inventeurs ne sont pas les mêmes personnes)

Cet imprimé est à remplir lisiblement à l'encre noire

DB 113 @ W / 210103

Vos références pour ce dossier (facultatif)		BFF 02/0450	
N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL		03 07670	
TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)			
Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies.			
LE(S) DEMANDEUR(S) :			
MERCK SANTE			
DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :			
1 Nom		ORTHOLAND	
Prénoms		Jean Yves	
Adresse	Rue	Le Mas d'avril	
	Code postal et ville	90, rue du Pont Neuf 01800 SAINT JEAN DE NIOST FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		DECERPRIT	
Prénoms		Jacques	
Adresse	Rue	83, chemin de Sermonaz	
	Code postal et ville	01700 NEYRON FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		BARBANTON	
Prénoms		Jacques	
Adresse	Rue	12, domaine de la Côte	
	Code postal et ville	69350 BRIGNAIS FRANCE	
Société d'appartenance (facultatif)			
S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.			
DATE ET SIGNATURE(S) DU (DES) DEMANDEUR(S) OU DU MANDATAIRE (Nom et qualité du signataire)		Paris, le 22 octobre 2003 B. Domenege B. DOMENEGO n° 00-0500	

Vos références pour ce dossier (facultatif)

BFF 02/0450

N° D'ENREGISTREMENT NATIONAL

03 07670

TITRE DE L'INVENTION (200 caractères ou espaces maximum)

Dérivés de thiazolylpipéridine, leurs procédés de préparation, les compositions pharmaceutiques qui les contiennent et leurs applications dans le traitement des hypertriglycéridémies, des hypercholestérolémies et des dyslipidémies.

LE(S) DEMANDEUR(S) :

MERCK SANTE

DESIGNE(NT) EN TANT QU'INVENTEUR(S) :

1 Nom		FOSTER	
Prénoms		Richard	
Adresse	Rue	Puffin Cottage, Poundstock	
	Code postal et ville	LUUUU BUDE, Cornwall EX23 0AX GRANDE BRETAGNE	
Société d'appartenance (facultatif)			
2 Nom		KANE	
Prénoms		Peter	
Adresse	Rue	3, Old Orchard Close	
	Code postal et ville	LUUUU Marhamchurch, BUDE EX23 0EJ GRANDE BRETAGNE	
Société d'appartenance (facultatif)			
3 Nom		WENDT	
Prénoms		Bernd	
Adresse	Rue	Schulstrasse 30	
	Code postal et ville	LUUUU 86947 WEIL ALLEMAGNE	
Société d'appartenance (facultatif)			

S'il y a plus de trois inventeurs, utilisez plusieurs formulaires. Indiquez en haut à droite le N° de la page suivi du nombre de pages.

DATE ET SIGNATURE(S)
DU (DES) DEMANDEUR(S)
OU DU MANDATAIRE
(Nom et qualité du signataire)

Paris, le 22 octobre 2003

B. Domenege
B. DOMENEGO
n° 00-0500

PCT/EP2004/005931



**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.